

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 887**

51 Int. Cl.:

**C07C 271/16** (2006.01)

**C07C 271/20** (2006.01)

**C07D 213/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2005 E 11009050 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2457893**

54 Título: **Compuestos intermedios para moduladores macrocíclicos del receptor de ghrelina**

30 Prioridad:

**18.06.2004 US 872142**  
**26.10.2004 US 621642 P**  
**27.10.2004 US 622005 P**  
**07.01.2005 US 642271 P**  
**10.06.2005 US 149731**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.12.2017**

73 Titular/es:

**OCERA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**525 University Avenue, Suite 610**  
**Palo Alto, CA 94301, US**

72 Inventor/es:

**HOVEYDA, HAMID;**  
**PETERSON, MARK L.;**  
**FRASER, GRAEME y**  
**RAMASESHAN, MAHESH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 646 887 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

Compuestos intermedios para moduladores macrocíclicos del receptor de ghrelina

**Campo de la divulgación**

5 La presente divulgación hace referencia a unos innovadores compuestos macrocíclicos definidos en su configuración que se ligan al receptor de ghrelina (secretagogo de la hormona de crecimiento) y/o son moduladores funcionales del mismo incluyendo el GHS-R1a y subtipos, isoformas y/o variantes del mismo. La presente divulgación también hace referencia a los intermediarios de estos compuestos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a los procedimientos para usarlos. Estos innovadores compuestos macrocíclicos son útiles como terapia para una variedad de indicaciones de enfermedades. En particular, estos compuestos son útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos gastrointestinales incluyendo, pero sin limitarse a, el íleo posoperatorio, la gastroparesia, incluyendo la gastroparesia diabética, la disfunción intestinal opiácea, la pseudoobstrucción crónica intestinal, el síndrome del intestino corto y trastornos gastrointestinales funcionales.

**Antecedentes de la divulgación**

15 El entendimiento mejorado de varias sendas reguladoras fisiológicas permitidas a través de los esfuerzos en la investigación genómica y proteómica ha comenzado a hacer impacto en el descubrimiento de nuevos agentes farmacéuticos. En particular, la identificación de receptores clave y sus ligandos endógenos ha creado nuevas oportunidades para la explotación de estos pares de receptores/ligandos como objetivos terapéuticos. Por ejemplo, la ghrelina es una hormona péptida de 28 aminoácidos recientemente caracterizada y aislada generalmente del estómago de ratas con el ortólogo identificado posteriormente en humanos (Kojima, M.; Hosoda, H. y col. Nature 20 1999, 402, 656-660.) La existencia de este péptido en una variedad de especies sugiere un papel conservado e importante en el funcionamiento normal de un cuerpo. Se ha demostrado que este péptido es el ligando endógeno de un receptor unido a la proteína G (GPCR) previamente huérfano, del tipo 1 del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (hGHS-R1a) (Howard, A.D.; Feighner, S.D.; y col. "A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release." Science 1996, 273, 974-977) que se encuentra predominantemente en el cerebro (núcleo arqueado y núcleo ventromedial del hipotálamo, hipocampo y sustancia negra) y la pituitaria (Patente n.º U.S. 6.242.199; n.º de publicación internacional WO 97/21730 y WO 97/22004). También se ha encontrado el receptor en otras áreas del sistema nervioso central (SNC) y en tejidos periféricos, por ejemplo, glándulas adrenal y tiroidea, corazón, pulmón, riñón y músculos esqueléticos. Este receptor fue identificado y clonado antes del aislamiento y la caracterización del ligando péptido endógeno y es distinto a otros receptores involucrados en la regulación de la secreción de hormona de crecimiento (GH), en particular, el receptor de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH).

Una característica única de los péptidos de la rata y del ser humano es la presencia de la porción *n*-octanoica (Oct) en Ser<sup>3</sup>. Sin embargo, la forma desacililo predomina en circulación, con aproximadamente un 90 % de la hormona en esta forma. Este grupo deriva de una modificación postraslación y parece relevante para la bioactividad y posiblemente también para el transporte hacia el SNC (Banks, W.A.; Tschöp, M.; Robinson, S.M.; Heiman, M.L. "Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure." J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 302, 822-827). En un ensayo de liberación de GH, la forma *des*-octanoica de la hormona era al menos cien veces menos potente que el péptido original, aunque se ha sugerido que la especie desacililo puede ser responsable de alguno de los otros efectos biológicos asociados con la ghrelina. Esta forma desacililo también ha sido postulada como responsable primaria de los efectos de proliferación cardiovascular y celular atribuidos a la ghrelina, mientras que la forma acilada participa en el mantenimiento del equilibrio de energía y de liberación de hormona de crecimiento (Baldanzi, G.; Filigheddu, N.; Cutrupi, S.; y col. "Ghrelin and *des*-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI-3 kinase/AKT." J. Cell Biol. 2002, 159, 1029-1037). De manera similar, la *des*-Gln<sup>14</sup>-ghrelina y su derivado octanoico ha sido aislado en formas endógenas de la hormona surgiendo del empalme alternativo del gen ghrelina, pero ambos se hayan inactivos en la liberación de GH estimulante *in vivo* (Hosoda, H.; Kojima, M.; Matsuo, H.; Kangawa, K. "Purification and characterization of rat *des* Gln<sup>14</sup>-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor." J. Biol. Chem. 2000, 275, 21995-2120). Se han observado otras formas menores de ghrelina producida mediante un procesamiento postraslación en plasma, aunque no se les ha atribuido una actividad específica (Hosoda, H.; Kojima, M.; y col. "Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing." J. Biol. Chem. 2003, 278, 64-70).

Incluso antes del aislamiento de este receptor y de su ligando péptido endógeno, se dedicó una cantidad significativa de investigación con el fin de encontrar agentes que pudieran estimular la secreción de GH. La regulación apropiada de la GH humana tiene importancia no sólo para un crecimiento corporal adecuado, sino también para una variedad de efectos fisiológicos críticos. Puesto que la GH y otros péptidos estimulantes de GH, como el GHRH y el factor de liberación de hormona de crecimiento (GRF), así como sus derivados y análogos, se administran vía inyección, con el fin de sacar un mayor provecho de estos efectos positivos, se centró la atención en el desarrollo de agentes terapéuticos activos oralmente que aumentarían la secreción de GH, llamados secretagogos de la GH (GHS). Además, se esperaba que el uso de estos agentes imitara estrechamente la liberación fisiológica pulsátil de la GH.

Comenzando con la identificación de los péptidos liberadores de hormona de crecimiento (GHRP) a finales de los años 70, (Bowers, C.Y. "Growth hormone-releasing peptides: physiology and clinical applications." *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2000, 7, 168-174; Camanni, F.; Ghigo, E.; Arvat, E. "Growth hormone-releasing peptides and their analogs." *Front. Neurosci.* 1998, 19, 47-72; Locatelli, V.; Torsello, A. "Growth hormone secretagogues: focus on the growth hormone-releasing peptides." *Pharmacol. Res.* 1997, 36, 415-423) se han estudiado una gran cantidad de agentes por su potencial para actuar como GHS. Además de su estimulación de la liberación de GH y sus concomitantes efectos positivos en este aspecto, se proyectaron los GHS para ser útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo el síndrome de emaciación (caquexia) como se observa en pacientes de VIH y de anorexia inducida por cáncer, fragilidad óseomuscular en los ancianos, y enfermedades de deficiencia de la hormona de crecimiento. Muchos esfuerzos en los últimos 25 años han propiciado un número de GHS potentes y disponibles por vía oral (Smith, R.G.; Sun, Y.X.; Beatancourt, L.; Asnicar, M. "Growth hormone secretagogues: prospects and pitfalls." *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 18, 333-347; Fehrentz, J.-A.; Martinez, J.; Boeglin, D.; Guerlavais, V.; Deghenghi, R. "Growth hormone secretagogues: Past, present and future." *IDrugs* 2002, 5, 804-814; Svensson, J. *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10, 1071-1080; Nargund, R.P.; Patchett, A.A.; y col. "Peptidomimetic growth hormone secretagogues. Design considerations and therapeutic potential." *J. Med. Chem.* 1998, 41, 3103-3127; Ghigo, E.; Arvat, E.; Camanni, F. "Orally active growth hormone secretagogues: state of the art and clinical perspective." *Ann. Med.* 1998, 30, 159-168; Smith, R.G.; Van der Ploeg, L.H.T.; Howard, A.D.; Feighner, S.D.; y col. "Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion." *Endocr. Rev.* 1997, 18, 621-645). Estos incluyen pequeños péptidos, como hexarelina (Zentaris) y ipamorelina (Novo Nordisk), y análogos a la adenosina, así como pequeñas moléculas como capromorelina (Pfizer), L-252,564 (Merck), MK-0677 (Merck), NN703 (Novo Nordisk), G-7203 (Genentech), S-37435 (Kaken) y SM-130868 (Sumitomo), diseñadas para ser activas oralmente en la estimulación de la hormona de crecimiento. Sin embargo, las pruebas clínicas con dichos agentes han producido unos resultados decepcionantes debido a, entre otras cosas, una falta de eficacia en un tratamiento prolongado, o efectos secundarios no deseados, incluyendo una inhibición irreversible de enzimas de citocromo P450 (Zdravkovic M.; Olse, A.K.; Christiansen, T.; y col. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 58, 683-688). Por tanto, persiste la necesidad de unos agentes farmacológicos que puedan captar con eficacia este receptor para fines terapéuticos.

A pesar de su participación en la modulación de GH, la ghrelina se sintetiza principalmente en la glándula oxíntica del estómago, aunque también se produce en menores cantidades en otros órganos, incluyendo el riñón, el páncreas y el hipotálamo (Kojima, M.; Hosoda, H.; Kangawa, K. "Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor." *Horm. Res.* 2001, 56 (Supl. 1), 93-97; Ariyasu, H.; Takaya, K.; Tagami, T.; y col. "Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans." *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 4753-4758). Además de su papel como estimulante en la liberación de GH, la hormona tiene otra variedad de funciones endocrinas y no endocrinas (Broglio, F.; Gottero, C.; Arvat, E.; Ghigo, E. "Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin." *Horm. Res.* 2003, 59, 109-117) y se ha demostrado su interacción con un número de sistemas en su papel para mantener un equilibrio de energía apropiado (Horvath, T.L.; Diano, S.; Sotonyi, P.; Heiman, M.; Tschöp, M. "Ghrelin and the regulation of energy balance - a hypothalamic perspective." *Endocrinology* 2001, 142, 4163-4169; Casanueva, F.F.; Dieguez, C. "Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis." *Rev. Endocrinol. Metab. Disord.* 2002, 3, 325-338). En particular, la ghrelina péptida desempeña un papel como señal orexigénica en el control de la alimentación, en el que actúa para contrarrestar los efectos de la leptina. En efecto, fue el primer péptido intestinal que se probó que poseía dichas propiedades orexigénicas (Kojima, M.; Kangawa, K. Ghrelin, "An orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract." *Curr. Opin. Pharmacology* 2002, 2, 665-668). La hormona también está implicada en la regulación hipotalámica de la síntesis y secreción de un número de neuropéptidos involucrados en el comportamiento del apetito y de la alimentación. Los niveles de ghrelina son elevados en respuesta al ayuno o a una restricción de comida extendida (Nakazato, M.; Murakami, N.; Date, Y.; Kojima, M.; y col. "A role for ghrelin in the central regulation of feeding." *Nature* 2001, 409, 194-198). Por ejemplo, los sujetos que sufren anorexia o bulimia exhiben unos elevados niveles de ghrelina. Se ha descubierto que los niveles en circulación de la hormona aumentan antes de las comidas y disminuyen después. Además, la pérdida de peso inducida por una dieta conlleva un aumento de los niveles de ghrelina, aunque los sujetos obesos que han sufrido cirugía de bypass gástrica no experimentan dicho aumento de la misma manera (Cummings, D.E.; Weigle, D.S.; Frayo, R.S.; y col. "Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery." *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1623-1630).

Esta relación íntima de la ghrelina con el control de la ingesta de comida y el apetito la ha convertido en un objetivo atractivo para la investigación sobre la obesidad. En efecto, muy pocas sustancias naturales han demostrado estar relacionadas con la modulación de la secreción de GH y de la ingesta de comida.

Un efecto adicional de la ghrelina que no ha sido explotado hasta la fecha con fines terapéuticos es la modulación de la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico. La actividad procinética parece ser independiente de la acción secretoria de GH y es mediada probablemente por la vía muscarínica colinérgica vagal. Los niveles de dosis requeridos son equivalentes a los necesarios para las acciones de estimulación de la hormona GH y del apetito. Es digno de mención que, en contraste con su inactividad para otras acciones de la ghrelina, el péptido *des*-Gln demostró un fomento de la motilidad también (Trudel, L.; Bouin, M.; Tomasetto, C.; Eberling, P.; St-Pierre, S.; Bannon, P.; L'Heureux, M.C.; Poitras, P. "Two new peptides to improve postoperative gastric ileus in dog." *Peptides* 2003, 24, 531-534; Trudel, L.; Tomasetto, C.; Rio, M.C.; Bouin, M.; Plourde, V.; Eberling, P.; Poitras, P.

"Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rats." *Am. J. Physiol.* 2002, 282, G948-G952; Peeters, T.L. "Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility." *J. Physiol. Pharmacol.* 2003, 54(Sup. 4), 95-103).

5 La ghrelina también ha estado implicada en varios aspectos de la reproducción y el desarrollo neonatal (Arvat, E.; Gianotti, L.; Giordano, R.; y col. "Growth hormone-releasing hormone and growth hormone secretagogue-receptor ligands. Focus on reproductive system." *Endocrine* 2001, 14, 35-43). También tienen importancia los efectos cardiovasculares de la ghrelina, puesto que el péptido es un poderoso vasodilatador. Como tal, los agonistas de la ghrelina poseen potencial para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (Nagaya, N.; Kangawa, K. Ghrelin, "A novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure." *Regul. Pept.* 2003, 114, 71-77; Nagaya, N.; Kangawa, K. "Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure." *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003, 3, 146-151; Bedendi, I.; Alloati, G.; Marcantoni, A.; Malan, D.; Catapano, F.; Ghé, C.; y col. "Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin." *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 476, 87-95). La publicación internacional n.º WO 2004/014412 describe el uso de agonistas de ghrelina para la protección contra la muerte celular en células miocárdicas y como un tratamiento cardioprotector contra trastornos que conducen a una insuficiencia cardíaca. Por último, se han obtenido pruebas que demuestran que la ghrelina puede tener implicaciones en la ansiedad y otros trastornos del SCN, así como la mejora de la memoria (Carlini, V.P., Monzon, M.E., Varas, M.M., Cragolini, A.B., Schioth, H.B., Scimonelli, T.N., de Barioglio, S.R.: "Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, 299, 739-743).

20 La infinidad de efectos de la ghrelina en los humanos ha sugerido la existencia de subtipos para su receptor, aunque no se ha identificado ninguno aún (Torsello, A.; Locatelli, Y.; Melis, M.R.; Succu, S.; Spano, M.S.; Deghenghi, R.; Muller, E.E.; Argiolas, A.; Torsello, A.; Locatelli, V.; y col.: "Differential orexigenic effects of hexarelin and its analogs in the rat hypothalamus: indication for multiple growth hormone secretagogue receptor subtypes." *Neuroendocrinology*, 2000, 72, 327-332). Sin embargo, se aisló e identificó una forma truncada e inactiva de GHS-R1a, denominada GHS-R1b, al mismo tiempo que se obtuvo la caracterización original. Existen pruebas crecientes de que unos subtipos de receptor adicionales podrían estar presentes en diferentes tejidos para explicar los diversos efectos manifestados por los péptidos endógenos y el GHS sintético. Por ejemplo, también se han encontrado sitios de unión de alta afinidad de ghrelina y desacilo-ghrelina en las líneas celulares del cáncer de mama, en los cardiomiocitos y en el corazón de la cobaya que están involucradas en la mediación de los efectos inotrópicos cardíacos antiproliferativos, cardioprotectores y negativos de los péptidos. Del mismo modo, se han encontrado sitios de unión de GHS específicos además del GHS-R1a y del GHS-R1b en células de cáncer de próstata. Además, la ghrelina y la desacilo-ghrelina ejercen diferentes efectos en la proliferación de las células en las líneas celulares del carcinoma de próstata (Cassoni, P.; Ghé, C.; Marrocco, T.; y col.: "Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines", *Eur. J. Endocrinol.* 2004, 150, 173-184). Estos diferentes subtipos de receptor pueden después estar implicados de manera independiente en la amplia selección de actividades biológicas manifestadas por los péptidos endógenos y el GHS sintético. De hecho, recientemente se ofreció como explicación al fomento de la acumulación de grasa provocada por la ghrelina la existencia de subtipos de receptores, a pesar de su potente estimulación de la hormona lipolítica, la hormona de crecimiento (Thompson, N. M.; Gill, D. A. S.; Davies, R.; Loveridge, N.; Houston, P. A.; Robinson, I. C. A. F.; Wells, T.: "Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type I growth hormone secretagogue receptor", *Endocrinology* 2004, 145, 234-242). Además, este trabajo sugirió que el ratio de producción de ghrelina y desacilo-ghrelina podría ayudar a regular el equilibrio entre la adipogénesis y la lipólisis en respuesta a un estado nutricional.

45 La creación exitosa de análogos de la ghrelina péptida que separan los efectos moduladores de GH de los efectos sobre el aumento de peso y apetito proporciona pruebas firmes de la existencia y relevancia fisiológica de otros subtipos de receptores (Halem, H.A.; Taylor, J.E.; Dong, J.Z.; Shen, Y.; Datta, R.; Abizaid, A.; Diano, S.; Horvath, T.; Zizzari, P.; Bluet-Pajot, M.-T.; Epelbaum, J.; Culler, M.D.: "Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications", *Eur. J. Endocrinol.* 2004, 151, S71-S75). El BIM-28163 funciona como antagonista en el receptor GHS-R1a e inhibe la activación del receptor mediante la ghrelina nativa. Sin embargo, esta misma molécula es una agonista completa en cuanto a la estimulación del aumento de peso y la ingesta de comida. Además, se ha propuesto la existencia de un subtipo de receptor todavía sin caracterizar basado en estudios de unión en varios tejidos que mostraron diferencias entre los GHS peptídicos y los no peptídicos (Ong, H.; Menicoll, N.; Escher, F.; Collu, R.; Deghenghi, R.; Locatelli, V.; Ghigo, E.; Muccioli, G.; Boghen, M.; Nilsson, M. *Endocrinology* 1998, 139, 432-435). Se han divulgado diferencias entre la expresión de GHS-R general y la del subtipo GHS-R1a en los testículos de las ratas (Barreiro, M.L.; Suominen, J.S.; Gaytan, F.; Pinilla, L.; Chopin, L.K.; Casanueva, F.F.; Dieguez, C.; Aguilar, E.; Toppari, J.; Tena-Sempere, M.: "Developmental, stage-specific, and hormonally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor messenger RNA in rat testis", *Biol. Reproduction*, 2003, 68, 1631-1640). Se postula un subtipo de GHS-R sobre los nervios colinérgicos como explicación para las acciones diferenciales de la ghrelina y un GHS peptídico sobre la respuesta contráctil neural observada durante los estudios de unión en el receptor de motilina (Depoortere, I.; Thijs, T.; Thielemans, L.; Robberecht, P.; Peeters, T.L. "Interaction of the growth hormone-releasing peptides ghrelin and growth hormone-releasing peptide-6 with the motilin receptor in the rabbit gastric antrum", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305, 660-667).

La variedad de actividades asociadas con el receptor de la ghrelina también podrían deberse a diferentes agonistas que activan diversas rutas de señalización tal como se ha demostrado para la ghrelina y la anedósina, las cuales interactúan como agonistas en el GHS-R1a (Carreira, M.C.; Camina, J.P.; Smith, R.G.; Casanueva, F.F. "Agonist-specific coupling of growth hormone secretagogue receptor type 1a to different intracellular signaling systems. Role of adenosine", *Neuroendocrinology* 2004, 79, 13-25).

Se ha demostrado que la actividad funcional de un GPCR requiere a menudo la formación de dímeros u otros complejos multiméricos con él mismo o con otras proteínas (Park, P.S.; Filipek, S.; Wells, J.W.; Palczewski, K. "Oligomerization of G protein-coupled receptors: past, present, and future", *Biochemistry*, 2004, 43, 15643-15656; Rios, C.D.; Jordan, B.A.; Gomes, I.; Devi, L.A. "G-protein-coupled receptor dimerization: modulation of receptor function", *Pharmacol. Ther.* 2001, 92, 71-87; Devi, L.A. "Heterodimerization of G-protein-coupled receptors: pharmacology, signaling and trafficking", *Trends Pharmacol. Sci.* 2001, 22, 532-537). Asimismo, la actividad del receptor de la ghrelina podría estar al menos parcialmente regulada por dichos complejos. Por ejemplo, ciertos informes indican que la interacción del GHS-R1a con la GHRH (Cunha, S.R.; Mayo, K.E. "Ghrelin, and growth hormone (GH) secretagogues potentiate GH-releasing hormone (GHRH)-induced cyclic adenosine 3',5'-monophosphate production in cells expressing transfected GHRH and GH secretagogue receptors", *Endocrinology*, 2002, 143, 4570-4582; Malagón, M.M.; Luque, R.M.; Ruiz-Guerrero, E.; Rodríguez-Pacheco, F.; García-Navarro, S.; Casanueva, F.F.; Gracia-Navarro, F.; Castano, J.P. "Intracellular signaling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes", *Endocrinology*, 2003, 144, 5372-5380) o entre subtipos de receptores (Chan, C.B.; Cheng, C.H.K. "Identification and functional characterization of two alternatively spliced growth hormone secretagogue receptor transcripts from the pituitary of black seabream *Acanthopagrus schlegelii*", *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004, 214, 81-95) podría estar involucrada en la modulación de la función del receptor.

La inmensa mayoría de los enfoques presentados para explotar el receptor de la ghrelina con fines terapéuticos se han centrado en la modulación de las funciones metabólicas. Del mismo modo, la inmensa mayoría de la literatura sobre el GHS se centra en los trastornos que pueden ser tratados a través de sus acciones de promoción de la GH. Algunas de las formas de realización de la presente divulgación descritas en este documento se aprovechan, en concreto, de la activación selectiva del receptor de la ghrelina para proporcionar una vía para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la dismotilidad gastrointestinal. La mejora en la motilidad gastrointestinal observada con la ghrelina demuestra que los agonistas de la ghrelina pueden resultar útiles para corregir trastornos asociados con una motilidad reducida o limitada (Murray, C.D.R.; Kamm, M.A.; Bloom, S.R.; Emmanuel, A.V. "Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential", *Gastroenterology*, 2003, 125, 1492-1502; Fujino, K.; Inui, A.; Asakawa, A.; Kihara, N.; Fujimura, M.; Fujimiya, M. "Ghrelin induces fasting motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats", *J. Physiol.* 2003, 550, 227-240; Edholm, T.; Levin, F.; Hellström, P.M.; Schmidt, P.T. "Ghrelin, stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons", *Regul. Pept.* 2004, 121, 25-30).

El íleo posoperatorio está incluido entre estos trastornos (POI, Luckey, A.; Livingston, E.; Taché, Y. "Mechanisms and treatment of postoperative ileus", *Arch. Surg.* 2003, 138, 206-214; Baig, M.K.; Wexner, S.D. "Postoperative ileus: a review", *Dis. Colon Rectum* 2004, 47, 516-526). El íleo posoperatorio (POI por sus siglas en inglés) se define como la deficiencia de la motilidad gastrointestinal que ocurre rutinariamente tras la cirugía abdominal, intestinal, ginecológica y pélvica. Tan sólo en los Estados Unidos, 4,3 millones de cirugías al año provocan POI, lo que representa un impacto económico de más de mil millones de dólares. El íleo posoperatorio está considerado como una respuesta perjudicial a la manipulación quirúrgica con una duración variable que generalmente persiste durante 72 horas. Se caracteriza por dolor, distensión o hinchazón abdominal, náuseas y vómitos, acumulación de gases y fluidos en el intestino y deposición de heces tardía. Los pacientes no son capaces de tolerar alimentos por vía oral ni evacuar el intestino hasta que vuelve la función intestinal. El íleo posoperatorio conlleva numerosas consecuencias no deseadas, incluyendo una mayor morbilidad del paciente, la costosa prolongación de la estancia hospitalaria y, asimismo, es una de las mayores causas de reingreso hospitalario. Además, los fármacos opiáceos que se prescriben como analgésicos después de la cirugía exacerban este trastorno debido a su conocido efecto secundario de inhibición de la función intestinal.

La manipulación quirúrgica del estómago o del intestino causa una desorganización de las vías de señalización entre el intestino y el cerebro, afectando a la actividad gastrointestinal y provocando el íleo posoperatorio. La ghrelina actúa localmente en el estómago para estimular y coordinar los disparos de neuronas aferentes vagales y así modular la motilidad intestinal. De este modo, la ghrelina acelera el vaciado gástrico en los humanos y es un potente agente que puede tratar, tal como se ha demostrado, el íleo posoperatorio en modelos animales. Los agonistas de la ghrelina duplican los efectos de la ghrelina, por lo que se dirigen directamente a la causa subyacente del íleo posoperatorio para acelerar la normalización de la función intestinal y permitir un alta más rápida del hospital. La administración intravenosa es a menudo la forma preferida de tratamiento para el íleo posoperatorio debido a la deficiente motilidad gastrointestinal en estos pacientes que impide una terapia por vía oral. Actualmente, el Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos no ha aprobado ningún agente específico para el tratamiento del íleo posoperatorio.

Otro trastorno de motilidad grave es la gastroparesia, un problema concreto para los diabéticos tipo 1 y tipo 2 (Camilleri, M. "Advances in diabetic gastroparesis", *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2002, 2, 47-56; Tack y col. *Gastroenterology* 2004; 126: A485; Moreaux, B.; VandenBerg, J.; Thielmans, L.; Meulemans, A.; Coulie, B.

"Activation of the GHS receptor accelerates gastric emptying in the dog", *Digestive Disease Week*, 15-20 mayo 2004, New Orleans, LA, USA Abstract M1009; Tack y col. *Gastroenterology* 2004, 126: A74). La gastroparesia ("parálisis del estómago") es un síndrome caracterizado por el vaciado gástrico tardío en ausencia de alguna obstrucción mecánica. Se caracteriza de manera variable por dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso, anorexia, sensación de saciedad prematura, malnutrición, deshidratación, reflujo gastroesofágico, calambres y distensión abdominal. Este trastorno crónico puede conllevar una hospitalización frecuente, una discapacidad mayor y una disminución de la calidad de vida. La gastroparesia sintomática grave es común en los individuos que sufren diabetes y afecta al 5-10 % de diabéticos entre una población total de pacientes de 1 millón sólo en los Estados Unidos. La neuropatía es una complicación de la diabetes frecuente y debilitante. La neuropatía visceral resulta en una disfunción gastrointestinal, que involucra especialmente al estómago y conduce a una discapacidad en la motilidad gástrica. La ghrelina promueve el vaciado gástrico estimulando tanto el nervio vago como a través de una acción procinética directa en la mucosa gástrica. Además, un reciente estudio clínico indica que la administración intravenosa del péptido de ghrelina natural es una terapia aguda y efectiva en los pacientes con gastroparesia diabética. Por consiguiente, un agonista de la ghrelina resultaría muy efectivo para superar la barrera fundamental de la motilidad a la que se enfrentan los pacientes de gastroparesia y corregir este trastorno. Del mismo modo que con el íleo posoperatorio, no hay disponible ninguna terapia aceptada ni eficaz para la gastroparesia diabética y la mayoría de terapias actuales tienen como único fin el alivio sintomático. Además, muchas de las terapias en desarrollo poseen un mecanismo de acción similar a productos anteriores que han fracasado en esta indicación. Algunos procedimientos quirúrgicos pueden mejorar el procedimiento de la enfermedad, pero no ofrecen una posibilidad de cura.

La disfunción intestinal inducida por opiáceos (OBD, Kurz, A.; Sessler, D.J. "Opioid-Induced Bowel Dysfunction", *Drugs*, 2003, 63, 649-671) es el término que se aplica a la confluencia de síntomas que implica la motilidad gastrointestinal reducida que resulta del tratamiento con analgésicos opiáceos. Aproximadamente el 40-50 % de los pacientes que toman opiáceos para controlar el dolor experimentan una disfunción intestinal inducida por opiáceos (DIO). Se caracteriza por unas heces duras y secas, un esfuerzo deposicional, una evacuación incompleta, hinchazón, una distensión abdominal y un reflujo gástrico mayor. Además de la obvia angustia a corto plazo, este trastorno conlleva un deterioro físico y psicológico en los pacientes que se encuentran bajo un tratamiento a base de opiáceos a largo plazo. Asimismo, la disfunción puede ser tan grave como para convertirse en un efecto adverso que limite las dosis y que en realidad impide un control del dolor adecuado. Así como con el íleo posoperatorio, se puede esperar que un agonista de la ghrelina contrarreste la dismotilidad resultante del uso de opiáceos.

A través de los efectos de la estimulación de la motilidad gastrointestinal de la ghrelina y sus agonistas también se podría ayudar a dos síndromes menos conocidos. El síndrome del intestino corto es un trastorno que ocurre tras la extirpación de una parte sustancial del intestino delgado y se caracteriza por una malnutrición. Se observa que los pacientes han disminuido los niveles de ghrelina como resultado de la pérdida de las células neuroendocrinas que produce la ghrelina en el intestino. Es posible que el intestino delgado se retroalimente en la liberación de la hormona (Krsek, M.; Rosicka, M.; Haluzik, M.; y col. "Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome", *Endocr. Res.* 2002, 28, 27-33). La pseudoobstrucción intestinal es un síndrome definido por la presencia de una dilatación y dismotilidad intestinal crónica en ausencia de una obstrucción mecánica o inflamación. Se sabe que tanto causas genéticas como adquiridas ocasionan este trastorno que afecta a un gran número de individuos anualmente en todo el mundo (Hirano, I.; Pandolfino, J. "Chronic intestinal pseudo-obstruction", *Dig. Dis.* 2000, 18, 83-92).

Otros trastornos que podrían tratarse a través de la estimulación del receptor de la ghrelina son: emesis como la causada por la quimioterapia contra el cáncer, el estreñimiento como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), el vaciado gástrico tardío asociado a trastornos de emaciación, a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), úlceras gástricas (Sibilia, V.; Rindi, G.; Pagani, F.; Rapetti, D.; Locatelli, V.; Torsello, A.; Campanini, N.; Degenghi, R.; Netti, C. "Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanism of action", *Endocrinology*, 2003, 144, 353-359) y la enfermedad de Crohn.

Además, la dismotilidad gastrointestinal es un problema significativo en otros mamíferos también. Por ejemplo, la disfunción de la motilidad denominada íleo o cólico es la causa número uno de mortalidad entre los caballos. Asimismo, el íleo es una de las complicaciones más comunes de cirugía intestinal equina, en otras palabras, íleo posoperatorio. Este trastorno puede presentar también una etiología no quirúrgica. Algunos caballos pueden estar predispuestos al íleo basándose en la anatomía y funcionamiento de su tracto digestivo. Prácticamente cualquier caballo es susceptible de padecer cólicos con tan sólo unas menores diferencias basadas en edad, sexo y raza. Además, el íleo puede afectar a otros animales, por ejemplo los caninos (Roussel, A.J., Jr.; Cohen, N.D.; Hooper, R.N.; Rakestraw, P.C. "Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses", *J. Am Vet. Med. Assoc.* 2001, 219, 72-78; Van Hoogmoed, L.M.; Nieto, J.E.; Snyder, J.R.; Harmon, F.A. "Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury", *Vet. Surg.* 2004, 33, 279-285).

Lo que es más importante aún, para la mayoría de los trastornos anteriormente mencionados no existe una terapia específica ni aprobada, y la mayoría de terapias simplemente tratan el alivio sintomático. Sin embargo, la modulación específica del receptor de la ghrelina proporcionará una oportunidad para dirigirse directamente al lugar de la alteración patofisiológica para tratar mejor el trastorno subyacente y mejorar el resultado clínico. Además, a diferencia de otros agentes que interactúan en el receptor de GHS-R1a, se cree que los compuestos de la presente

divulgación no estimulan la secreción de GH concurrente. No se ha informado previamente sobre esta separación de los efectos gastrointestinales y de la GH para ningún modulador de este receptor. Sin embargo, tal como se ha mencionado anteriormente, se ha informado sobre la existencia de análogos que separan el control de apetito y los efectos moduladores de la GH asociados con la ghrelina (*Eur. J. Endocrinol.* 2004, 151, S71-S75).

5 WO 01/00830 informa sobre los péptidos gastrointestinales cortos (SGIP por sus siglas en inglés) que secretan hormona de crecimiento y también promueven la motilidad gastrointestinal, pero no se demostró que fuera debido a la acción del receptor de la ghrelina. La Patente U.S. 6.548.501 desvela unos compuestos específicos, pero del mismo modo que el GHS, es útil para la estimulación de la motilidad gastrointestinal. Además, se sabe que otros factores endógenos estimulan la secreción de GH, pero no promueven la motilidad gastrointestinal. Es más, muchas  
10 inhiben de hecho esta función fisiológica. Unos agonistas receptores específicos como los compuestos presentados en la presente divulgación tienen un mayor potencial para ser unos agentes terapéuticos selectivos y efectivos.

El trabajo sobre el desarrollo de un GHS potente y selectivo con un número de pequeñas moléculas derivadas ha continuado y ahora se conoce lo que se ha resumido previamente (Carpino, P. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2002, 12, 1599-1618.) En las siguientes patentes y números de Publicación Internacional se describen unos GHS específicos:  
15 WO 89/07110; WO 89/07111; WO 92/07578; WO 93/04081; WO 94/11012; WO 94/13696; WO 94/19367; WO 95/11029; WO 95/13069; WO 95/14666; WO 95/17422; WO 95/17423; WO 95/34311; WO 96/02530; WO 96/15148; WO 96/22996; WO 96/22997; WO 96/24580; WO 96/24587; WO 96/32943; WO 96/33189; WO 96/35713; WO 96/38471; WO 97/00894; WO 97/06803; WO 97/07117; WO 97/09060; WO 97/11697; WO 97/15191; WO 97/15573; WO 97/21730; WO 97/22004; WO 97/22367; WO 97/22620; WO 97/23508; WO 97/24369; WO 97/34604; WO  
20 97/36873; WO 97/38709; WO 97/40023; WO 97/40071; WO 97/41878; WO 97/41879; WO 97/43278; WO 97/44042; WO 97/46252; WO 98/03473; WO 98/10653; WO 98/18815; WO 98/22124; WO 98/46569; WO 98/51687; WO 98/58947; WO 98/58948; WO 98/58949; WO 98/58950; WO 99/08697; WO 99/09991; WO 99/36431; WO 99/39730; WO 99/45029; WO 99/58501; WO 99/64456; WO 99/65486; WO 99/65488; WO 00/01726; WO 00/10975; WO 01/47558; WO 01/92292; WO 01/96300; WO 01/97831; Patente n.º US 3.239.345; Patente n.º US 4.036.979; Patente n.º US 4.411.890; Patente n.º US 5.492.916; Patente n.º US 5.494.919; Patente n.º US 5.559.128; Patente n.º US 5.663.171; Patente n.º US 5.721.250; Patente n.º US 5.721.251; Patente n.º US 5.723.616; Patente n.º US 5.726.319; Patente n.º US 5.767.124; Patente n.º US 5.798.337; Patente n.º US 5.830.433; Patente n.º US 5.919.777; Patente n.º US 6.034.216; Patente n.º US 6.548.501; Patente n.º US 6.559.150; Patente n.º US 6.576.686; Patente n.º US 6.686.359; y números de Solicitud Internacional 2002/0168343; 2003/100494;  
30 2003/130284; 2003/186844.

A pesar de la existencia de tantos trabajos de investigación, rara vez se ha demostrado que los compuestos cíclicos actúen en el receptor. Cuando lo han conseguido, la actividad antagonista ha sido más frecuente. Por ejemplo, se demostró que el compuesto de 14 aminoácidos vapreotide, un agonista de SRIH-14 y mimético de somatostatina era un antagonista de la ghrelina (Deghenghi R, Papotti M, Ghigo E, y col. "Somatostatin octapeptides (lanreotide, octreotide, vapreotide, and their analogs) share the growth hormone-releasing peptide receptor in the human pituitary gland", *Endocrine*, 2001, 14, 29-33). Se ha informado de las actividades de unión y antagonistas de los análogos de cortistatina, un neuropéptido cíclico conocido por unirse de manera no selectiva a los receptores de somatostatina, al receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (Solicitud de Patente Internacional WO 03/004518), (Deghenghi R, Broglio F, Papotti M, y col. "Targeting the ghrelin receptor - Orally active GHS and cortistatin analogs", *Endocrine*,  
35 2003, 22, 13-18). En concreto, uno de estos análogos, el EP01492 (cortistatina-8) ha sido presentado en estudios preclínicos para el tratamiento de la obesidad como un antagonista de la ghrelina. Estos compuestos muestran un IC<sub>50</sub> de 24-33 nM. Asimismo, estos compuestos cíclicos y sus derivados, además de su uso con agentes de unión de metales han sido descritos por su habilidad para ser útiles en su uso en radiodiagnóstico o radioterapia en el tratamiento de tumores y acromegalia.

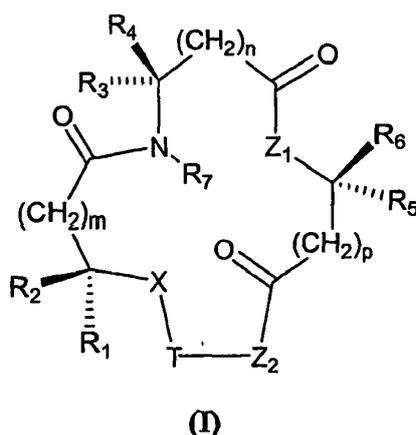
45 Se han estudiado análogos cíclicos y lineales de la hormona de crecimiento 177-191 como tratamientos para la obesidad (WO 99/12969), con un compuesto concreto, el AOD9604, que ha entrado en la clínica para esta indicación. Un compuesto que ya se ha estudiado y que es muy similar a las moléculas de la presente divulgación es el GHS, G-7203 (CE<sub>50</sub> = 0,43 nM), el análogo péptido cíclico del péptido liberador de hormona de crecimiento, GHRP-2 (Elias, K.A.; Ingle, G.S.; Burnier, J.P.; Hammonds, G.; McDowell, R.S.; Rawson, T.E.; Somers, T.C.; Stanley, M.S.; Cronin, M.J. "In vitro characterization of four novel classes of growth hormone-releasing peptide", *Endocrinol.* 1995, 136, 5694-5699). Sin embargo, la simplificación de este derivado cíclico condujo a compuestos lineales y todavía potentes, mientras que para los compuestos de la presente divulgación, se ha demostrado que los análogos lineales están desprovistos de la actividad del receptor de la ghrelina.

55 Los compuestos macrocíclicos de la presente divulgación poseen actividad agonista. Tal como se mencionó anteriormente, sin embargo, a diferencia de otros agonistas del receptor hGHS-R1a, los compuestos de la presente divulgación cuentan inesperadamente con un efecto estimulador insignificante sobre la liberación de la hormona de crecimiento. En consecuencia, los compuestos de la presente divulgación pueden mostrar una acción selectiva en el tracto gastrointestinal o para trastornos metabólicos sin efectos secundarios debido a la liberación de GH.

**Sumario de la invención**

La presente divulgación se refiere a compuestos intermedios y sus utilidades como se definen en las reivindicaciones. La siguiente descripción se somete a esta definición.

- 5 La presente divulgación proporciona compuestos macrocíclicos definidos conformacionalmente novedosos. Estos compuestos pueden funcionar como moduladores, en particular agonistas, del receptor de la ghrelina (secretagogo de hormonas de crecimiento) (GHS-R1a). De acuerdo con aspectos de la presente divulgación, la presente divulgación se refiere a compuestos de acuerdo con fórmula I, II y/o III:



- 10 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica de los mismos, en la que:

- 15  $R_1$  es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa  $R_1$  y  $R_2$  forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación, o como alternativa  $R_1$  y  $R_9$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;
- 20  $R_2$  es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa,  $R_1$  y  $R_2$  forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación; o como alternativa  $R_2$  y  $R_9$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;
- 25  $R_3$  es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación, o como alternativa,  $R_3$  y  $R_7$  o  $R_3$  y  $R_{11}$  forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;
- 30  $R_4$  es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido o como alternativa  $R_4$  y  $R_3$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación, o como alternativa  $R_4$  y  $R_7$  o  $R_4$  y  $R_{11}$  forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;
- 35  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido o como alternativa  $R_5$  y  $R_6$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;
- 40  $R_7$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, o un grupo heterocíclico sustituido o como alternativa  $R_3$  y  $R_7$  o  $R_4$  y  $R_7$  forman juntos un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se describe a continuación;
- 45  $R_8$  se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en la estructura de anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, halógeno, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo y sulfonamido, o, como alternativa,  $R_8$  es un anillo cicloalquilo condensado, un cicloalquilo condensado sustituido, un heterocíclico condensado, un heterocíclico condensado sustituido, un arilo condensado, un arilo condensado sustituido, un heteroarilo condensado o un heteroarilo condensado sustituido cuando se sustituyen por átomos de hidrógeno en dos átomos adyacentes;

X es O, NR<sub>9</sub> o N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>;

en la que R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonilo, sulfonamido o amidino y R<sub>10</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, o como alternativa R<sub>9</sub> y R<sub>1</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

Z<sub>1</sub> es O o NR<sub>11</sub>,

en la que R<sub>11</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>11</sub> juntos o R<sub>4</sub> y R<sub>11</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

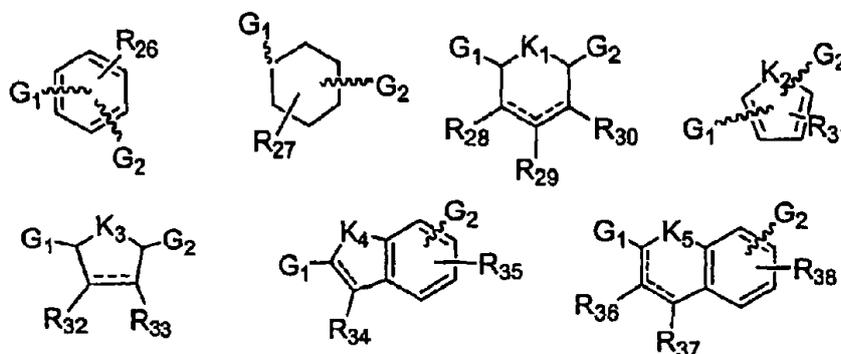
Z<sub>2</sub> es O o NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido;

m, n y pág. son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

T es un radical bivalente de fórmula IV:



en la que d y e son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; Y y Z están cada uno opcionalmente presentes; U es -CR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>- o -C(=O)- y se une a X de fórmula I; W, Y y Z cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -NR<sub>23</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>-, -CH=CH- con la configuración Z o E -C=C- y las estructuras de anillo a continuación:



0

en la que G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> son cada uno independientemente un enlace covalente o un radical bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en -O-, -NR<sub>39</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)NH-, -NH-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>-, -CH=CH- con la configuración Z o E y -C=C-; con G<sub>1</sub> estando unido más cerca del grupo U, en el que cualquier átomo de carbono en los anillos no definidos de otro modo, pueden reemplazarse por N, con la condición de que el anillo no pueda contener más de cuatro átomos de N; K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>, K<sub>4</sub> y K<sub>5</sub> son cada uno independientemente O, NR<sub>42</sub> o S, en el que R<sub>42</sub> es como se define a continuación;

R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, o como alternativa R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

R<sub>23</sub>, R<sub>39</sub> y R<sub>42</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, formilo, acilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, amidino, sulfonilo o sulfonamido;

R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, R<sub>AA</sub>, en el que R<sub>AA</sub> es una cadena lateral de un aminoácido, tal como un aminoácido convencional o inusual, o como alternativa R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N; o como alternativa uno de R<sub>24</sub> o R<sub>25</sub> es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> están unidos, está también unido a otro heteroátomo;

R<sub>26</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>35</sub> y R<sub>38</sub> están cada uno opcionalmente presentes y, cuando están presentes, se sustituyen por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo indicado y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxi, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfonilo, sulfonilo y sulfonamido;

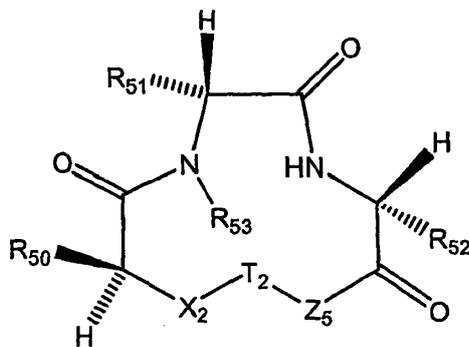
R<sub>27</sub> está opcionalmente presente y se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo indicado y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo y sulfonamido;

$R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{36}$  y  $R_{37}$  están cada uno opcionalmente presentes y, cuando no hay doble enlace presente en el átomo de carbono al que se unen en el anillo, dos grupos están opcionalmente presentes, y cuando están presentes, se sustituyen por un hidrógeno presente en el anillo, o cuando no hay doble enlace presente al átomo de carbono al que se une en el anillo, se sustituye por uno o ambos de los dos átomos de hidrógeno presente en el anillo y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido y, solamente si está presente un doble enlace al átomo de carbono al que se une, halógeno; y

$R_{40}$  y  $R_{41}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido,  $R_{AA}$  como se ha definido anteriormente, o como alternativa  $R_{40}$  y  $R_{41}$  forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se ha definido anteriormente, o como alternativa uno de  $R_{40}$  y  $R_{41}$  es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino, mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que  $R_{40}$  y  $R_{41}$  están unidos, se unen también a otro heteroátomo;

con la condición de que T no sea un residuo de aminoácido, un fragmento de dipéptido, un fragmento de tripéptido o un fragmento de péptido de orden superior que incluya aminoácidos convencionales;



(II)

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, en el que:

$R_{50}$  es  $-(CH_2)_{ss}CH_3$ ,  $-\text{CH}(CH_3)(CH_2)_{tt}CH_3$ ,  $-(CH_2)_{uu}CH(CH_3)_2$ ,  $-\text{C}(CH_3)_3$ ,  $-(CHR_{55})_{vv}-R_{56}$ , o  $-\text{CH}(OR_{57})CH_3$ , en el que  $ss$  es 1, 2 o 3;  $tt$  es 1 o 2;  $uu$  es 0, 1 o 2; y  $vv$  es 0, 1, 2, 3 o 4;  $R_{55}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;  $R_{56}$  es amino, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; y  $R_{57}$  es hidrógeno, alquilo, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo o carboxiarilo;

$R_{51}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidroxilo o alcoxi;

$R_{52}$  es  $-(CHR_{58})_{ww}R_{59}$ , en el que  $ww$  es 0, 1, 2 o 3;  $R_{58}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , amino, hidroxilo o alcoxi;  $R_{59}$  es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;

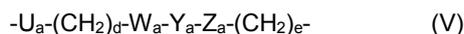
$R_{53}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$X_2$  es O,  $NR_9$  o  $N(R_{10})_2^+$ ;

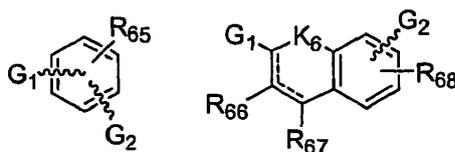
en el que  $R_9$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonilo, sulfonamido o amidino y  $R_{10}$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;

$Z_5$  es O o  $NR_{12}$ , en el que  $R_{12}$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; y

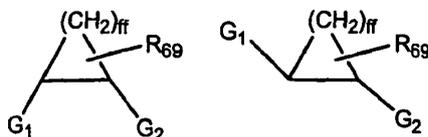
$T_2$  es un radical bivalente de fórmula V:



en el que  $d$  y  $e$  son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  $Y_a$  y  $Z_a$  están cada uno opcionalmente presentes;  $U_a$  es  $-\text{CR}_{60}R_{61}-$  o  $-\text{C}(=\text{O})-$  y se une a  $X_2$  de fórmula II, en la que  $R_{60}$  y  $R_{61}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, o como alternativa  $R_{21}$  y  $R_{22}$  forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se ha definido anteriormente;  $W_a$ ,  $Y_a$  y  $Z_a$  cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_{62}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CR}_{63}R_{64}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  con la configuración Z o E  $-\text{C}=\text{C}-$ , y las estructuras de anillo mostradas a continuación:



o



5 en el que G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> se definen anteriormente, y en el que cualquiera átomo de carbono en el anillo se reemplaza opcionalmente por N, con la condición de que el anillo aromático no pueda contener más de cuatro átomos de N y el anillo cicloalquilo no pueda contener más de dos átomos de N;

R<sub>62</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, formilo, acilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, amidino, sulfinilo o sulfonamido;

10 R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido o R<sub>AA</sub>; o como alternativa R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N; o como alternativa uno de R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino, mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> están unidos, se unen también a otro heteroátomo; y R<sub>AA</sub> indica la cadena lateral de un aminoácido, tal como un aminoácido convencional o inusual;

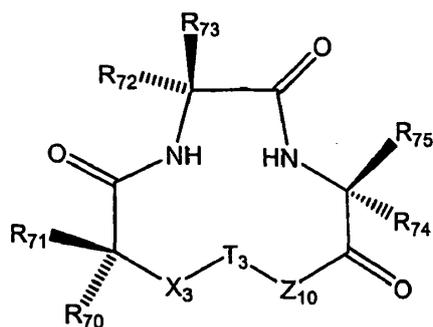
20 R<sub>65</sub> y R<sub>68</sub> están cada uno opcionalmente presentes, y, cuando están presentes, se sustituyen por uno o más átomos de hidrógeno e el anillo y cada uno es independientemente halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfinilo, sulfinilo o sulfonamido;

25 R<sub>66</sub> y R<sub>67</sub> están cada uno opcionalmente presentes, presentes y, cuando no hay doble enlace presente en el átomo de carbono al que se unen en el anillo, dos grupos están opcionalmente presentes, y cuando están presentes, se sustituyen por un hidrógeno presente en el anillo, o cuando no hay doble enlace presente al átomo de carbono al que se une en el anillo, se sustituye por uno o ambos de los dos átomos de hidrógeno presentes en el anillo y cada uno es independientemente alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonamida y, solamente si está presente un doble enlace al átomo de carbono al que se une, halógeno;

30 R<sub>69</sub> está opcionalmente presente, y cuando está presente se sustituye con uno o más átomos de hidrógeno en el anillo y cada uno es independientemente alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfinilo o sulfonamido;

35 K<sub>6</sub> es O o S; y  
ff es 1, 2, 3, 4 o 5;

40 con la condición de que T<sub>2</sub> no sea un residuo de aminoácido, fragmento de dipéptido, fragmento de tripéptido o un fragmento de péptido de orden superior que incluya aminoácidos convencionales; o



(III)

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, en el que:

R<sub>70</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o como alternativa R<sub>70</sub> y R<sub>71</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8a</sub> como se define a continuación;

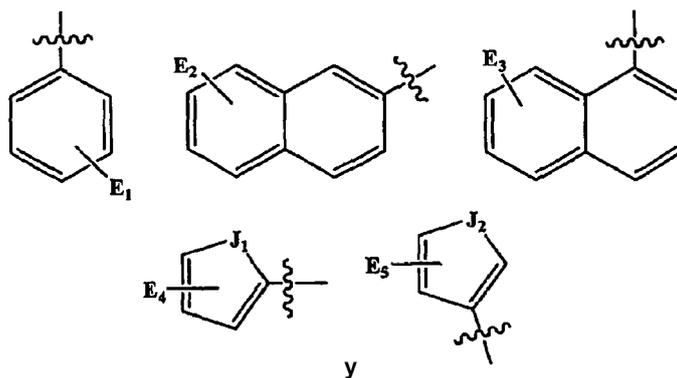
R<sub>71</sub> es hidrógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>bb</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>cc</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>dd</sub>-R<sub>76</sub> o -CH(OR<sub>77</sub>)CH<sub>3</sub> o, como alternativa R<sub>71</sub> y R<sub>70</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8a</sub> como se define a continuación; en el que aa es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; bb es 1, 2 o 3; cc es 0, 1, 2 o 3; y dd es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sub>76</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; R<sub>77</sub> es hidrógeno, alquilo, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo o carboxiarilo;

R<sub>72</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o como alternativa R<sub>72</sub> y R<sub>73</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8b</sub> como se define a continuación;

R<sub>73</sub> es hidrógeno, o como alternativa R<sub>73</sub> y R<sub>72</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8b</sub> como se define a continuación;

R<sub>74</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o como alternativa R<sub>74</sub> y R<sub>75</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8c</sub> como se define a continuación;

R<sub>75</sub> es -(CHR<sub>78</sub>)R<sub>79</sub> o como alternativa R<sub>75</sub> y R<sub>74</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8c</sub> como se define a continuación; en el que R<sub>78</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, hidroxilo o alcoxi, y R<sub>79</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en las siguientes estructuras:



en las que E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>, E<sub>4</sub> y E<sub>5</sub> están cada uno opcionalmente presentes y cuando están presentes, cada una se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, ciano, sulfonilo, sulfonilo y sulfonamido, y representan una sustitución en una o más posiciones disponibles en el anillo aromático, monocíclico o bicíclico, en el que dicha sustitución se hace con el mismo o diferente miembro de grupo seleccionado, y J<sub>1</sub> y J<sub>2</sub> son cada uno independientemente O o S;

R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>8c</sub> se sustituyen cada uno independientemente con uno o más átomos de hidrógeno en la estructura de anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, halógeno, formilo, acilo,

carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo y sulfonamido, o, como alternativa,  $R_{8a}$ ,  $R_{8b}$  y  $R_{8c}$  son cada uno independientemente un anillo cicloalquilo condensado, un cicloalquilo condensado sustituido, un heterocíclico condensado, un heterocíclico condensado sustituido, un arilo condensado, un arilo condensado sustituido, un heteroarilo condensado o un heteroarilo condensado sustituido cuando se sustituyen con átomos de hidrógeno en los dos átomos adyacentes;

$X_3$  es O,  $NR_9$  o  $N(R_{10})_2^+$ ;

en el que  $R_9$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonilo, sulfonamido o amidino y  $R_{10}$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;

$Z_{10}$  es O o  $NR_{12}$ , en el que  $R_{12}$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; y

$T_3$  es el mismo como se define para  $T_2$  con la excepción de que  $U_a$  se une a  $X_3$  de fórmula III.

De acuerdo con aspectos adicionales de la presente divulgación el compuesto es un agonista del receptor de la ghrelina o un agonista del receptor GHS-R1a.

Aspectos adicionales de la presente divulgación proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de la presente divulgación; y (b) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aspectos adicionales de la presente divulgación proporcionan kits que comprenden uno o más contenedores que contienen unidades de dosificación farmacéutica que comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente divulgación envasados con instrucciones opcionales para el uso de los mismos.

Aspectos de la presente divulgación, proporcionan además procedimientos de estimulación de la motilidad gastrointestinal, modulación de la actividad del receptor GHS-R1a en un mamífero y/o tratamiento de un trastorno gastrointestinal que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un modulador que module un receptor GHS-R1a de mamífero. En realizaciones particulares, la interacción del modulador y del receptor GHS-R1a no da como resultado una cantidad significativa de liberación de la hormona del crecimiento. En otras realizaciones, el modulador es un compuesto de fórmula I, II y/o III.

Los aspectos adicionales de la presente divulgación proporcionan procedimientos para diagnosticar tumores y/o acromegalia, que comprenden administrar compuestos de la presente divulgación y un agente de unión metálico radiomarcado y detectar la unión de la composición a un objetivo biológico y tratar tumores y/o acromegalia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente divulgación.

Aspectos adicionales de la presente divulgación se refieren a procedimientos de fabricación de los compuestos de fórmula I, II y/o III.

Los aspectos de la presente divulgación se relacionan además con procedimientos para prevenir y/o tratar trastornos descritos en el presente documento, en particular, trastornos gastrointestinales, que incluyen íleo posoperatorio, gastroparesia, tal como gastroparesia diabética y posquirúrgica, disfunción intestinal inducida por opiáceos, pseudo-obstrucción, síndrome del intestino corto, vómitos como el causado por la quimioterapia contra el cáncer, estreñimiento como el asociado a la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (IBS), retraso del vaciado gástrico asociado a las condiciones de desgaste, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), úlceras gástricas, enfermedad de Crohn, trastornos gastrointestinales caracterizados por dismotilidad y otras enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal.

La presente divulgación también se refiere a compuestos de fórmula I, II y/o III usados para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento.

Lo anterior y otros aspectos de la presente divulgación se explican con mayor detalle en la memoria descriptiva que se expone a continuación.

### **Breve descripción de los dibujos**

La **Figura 1** muestra un esquema que presenta una estrategia sintética general con el fin de proporcionar macrociclos definidos conformacionalmente de la presente divulgación.

La **Figura 2** muestra una estrategia de tioéster general con el fin de elaborar compuestos macrocíclicos de la presente divulgación.

La **Figura 3** muestra una estrategia de metátesis de cierre de anillo (RCM por sus siglas en inglés) para los componentes macrocíclicos de la presente divulgación.

La **Figura 4** (tablas de la A a la E) muestra las curvas de enlace competitivas para unir los compuestos ejemplares de la presente divulgación al receptor de hGHS-R1a.

La **Figura 5** (tablas de la A a la E) muestra las curvas de respuesta - concentración para la activación del receptor hGHS-R1a mediante los compuestos ejemplares de la presente divulgación.

La **Figura 6** muestra unas gráficas que describen los parámetros farmacocinéticos para los compuestos ejemplares de la presente divulgación, en concreto tras la administración oral de 8 mg/kg del compuesto 298 (tabla A), tras la inyección subcutánea de 2 mg/kg del compuesto 298 con ciclodextrina (tabla B), tras la administración intravenosa de 2 mg/kg del compuesto 25 con ciclodextrina (tabla C) y tras la administración

intravenosa de 2 mg/kg del compuesto 298 con ciclodextrina (tabla D).

La **Figura 7** (tablas A y B) muestra unas gráficas que representan los efectos sobre el vaciado gástrico de los compuestos ejemplares de la presente divulgación.

5 La **Figura 8** muestra una gráfica que presenta los efectos del íleo posoperatorio de un compuesto ejemplar de la presente divulgación.

La **Figura 9** (tablas de la A a la D) muestra unas gráficas que describen el efecto sobre la liberación de la hormona de crecimiento pulsátil de un compuesto ejemplar de la presente divulgación.

La **Figura 10** muestra una curva de enlace competitiva para la unión de un compuesto ejemplar de la presente divulgación al receptor hGHS-R1a.

10 La **Figura 11** muestra una curva de activación que demuestra el agonismo de un compuesto ejemplar de la presente divulgación.

La **Figura 12** muestra una gráfica que describe el agonismo y la falta de liberación de la hormona de crecimiento de un compuesto ejemplar de la presente divulgación.

15 La **Figura 13** muestra unas gráficas que describen la desensibilización del receptor asociada con el enlace de un compuesto ejemplar de la presente divulgación con el receptor hGHS-R1a.

La **Figura 14** (tablas A y B) muestra unas gráficas que presentan los efectos sobre el vaciado gástrico de un compuesto ejemplar de la presente divulgación.

La **Figura 15** muestra una gráfica que presenta los efectos sobre el íleo posoperatorio de un compuesto ejemplar de la presente divulgación.

20 La **Figura 16** muestra unas gráficas que describen la inversión del vaciado gástrico retrasado por la morfina (tabla A) y el tránsito gastrointestinal retrasado por la morfina (tabla B) de un compuesto ejemplar de la presente divulgación.

La **Figura 17** (tablas A y B) muestran unas gráficas que describen los efectos sobre la gastroparesia de unos compuestos ejemplares de la presente divulgación.

## 25 **Descripción detallada**

A continuación, se describirán en mayor detalle los anteriores y otros aspectos de la presente divulgación en relación con otras formas de realización descritas aquí. Debería tenerse en consideración que la presente divulgación puede presentar diferentes formas de realización y no debería entenderse como que está limitado a las formas de realización aquí expuestas. Mejor dicho, se proveen estas formas de realización de forma que esta descripción sea rigurosa y completa, y que exprese enteramente el alcance de la presente divulgación para aquellos expertos en la materia.

30 La terminología empleada en la descripción de la presente divulgación posee como finalidad describir tan sólo unas formas de realización concretas y no tiene el propósito de limitar la divulgación. Tal como se emplean en la descripción de la divulgación y en las reivindicaciones adjuntas, se pretende que las formas singulares de un/una y de el/la incluyan también las formas en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, tal como se usa aquí, el término "y/o" incluye cualquiera y todas las combinaciones de uno o más de los artículos enumerados asociados y puede abreviarse en "/".

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el comúnmente conocido por aquellos con una experiencia corriente en la materia a la que pertenece esta divulgación.

40 El término "alquilo" se refiere a los grupos de hidrocarburo saturados o parcialmente saturados de cadena recta o ramificada que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, en algunos casos de 1 a 8 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a los grupos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquílicos incluyen, pero no se limitan a, el metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, 3-hexenilo y 2-butinilo. Por "insaturado" se entiende la presencia de 1, 2 o 3 enlaces dobles o triples, o una combinación de ambos. Dichos grupos alquílicos también pueden sustituirse de manera opcional tal como se describe a continuación.

45 Cuando se utiliza un subíndice en referencia a un alquilo u otro grupo de hidrocarburos aquí definido, dicho subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener. Por ejemplo, el alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> indica un grupo alquílico con 2, 3 o 4 átomos de carbono.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a los grupos de hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente saturados que contienen de 3 a 15 átomos de carbono en el anillo, en algunos casos de 3 a 7, y a grupos alquílicos que contienen dichos grupos de hidrocarburo cíclico. Ejemplos de grupos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación a, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, 2-(ciclohexil)etilo, cicloheptilo y ciclohexenilo. El cicloalquilo tal como se describe en el presente documento también incluye grupos con múltiples anillos de carbono, cada uno de los cuales puede estar saturado o parcialmente saturado, por ejemplo, el decalinilo, el [2.2.1]-bicycloheptanilo o el adamantano. Todos estos grupos de cicloalquilo pueden ser también sustituidos de manera opcional tal como se describe a continuación.

55 El término "aromático" se refiere a un grupo de hidrocarburos cíclicos insaturados que poseen un sistema conjugado de electrón pi que contiene electrones 4n+2 en los que n es un entero superior o igual a 1. Las moléculas aromáticas son normalmente estables y se describen como un anillo plano de átomos con estructuras de resonancia que

consiste en alternar enlaces dobles o simples, por ejemplo, el benceno o el naftaleno.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático en un sistema de anillos carbocíclicos simples o fundidos que poseen de entre 6 a 15 átomos del anillo, en algunos casos de 6 a 10, y a grupos de alquilo que contienen dichos grupos aromáticos. Ejemplos de grupos de arilo incluyen, pero sin limitación a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y bencilo. El arilo tal como se define aquí también incluye grupos con múltiples anillos de arilo que pueden estar fundidos, como es el caso del naftilo y el antraceno, o no fundidos, como en el caso del bifenilo y el *terc*-fenilo. El arilo también se refiere a los anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en los que uno de los anillos es aromático y los otros pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, el indanilo o el tetrahidronaftilo (tetralinilo). Todos estos grupos de arilo pueden ser también sustituidos de manera opcional tal como se describe a continuación.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a los grupos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen de 3 a 15 átomos, en algunos casos de 3 a 7, con al menos un heteroátomo en al menos uno de los anillos, y estando dicho heteroátomo seleccionado de entre O, S o N. Cada anillo del grupo heterocíclico puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, de uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fundidos que completan los grupos heterocíclicos bicíclicos o tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y puede ser saturados o parcialmente insaturados. Los átomos de N y S pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de N pueden ser cuaternizados. Heterocíclico también se refiere a los grupos de alquilo que contienen dichos grupos heterocíclicos bicíclicos o tricíclicos. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitarse, 2- o 3-piperidina, 2- o 3-piperazinilo, 2- o 3-morfolinilo. Todos estos grupos heterocíclicos pueden ser también sustituidos opcionalmente tal como se describe a continuación.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático en un sistema de anillos simple o fusionados que contienen de entre 5 a 15 átomos de anillo, en algunos casos de 5 a 10, que posean al menos un heteroátomo en al menos uno de los anillos, siendo seleccionado dicho heteroátomo entre O, S o N. Cada anillo del grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, de uno a cuatro átomos de N, siempre y cuando el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos o tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos. En estructuras en las que el único par de electrones de un átomo de nitrógeno no está involucrado en la compleción del sistema aromático de electrón  $\pi$ , los átomos de N pueden ser cuaternizados opcionalmente u oxidarse a N-óxido. Heteroarilo también se refiere a los grupos de alquilo que contienen dichos grupos cíclicos. Ejemplos de grupos de heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Ejemplos de grupos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pinolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihydroisoindolilo y tetrahydroquinolinilo. Ejemplos de grupos de heteroarilo tricíclico incluyen, pero sin limitación, carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. Todos estos grupos de heteroarilo pueden ser también sustituidos opcionalmente tal como se describe a continuación.

El término "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -OR<sub>a</sub>, en el que R<sub>a</sub> es alquilo, cicloalquilo o heterocíclico. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *terc*-butoxi, ciclohexiloxi y tetrahidropiraniloxi.

El término "ariloxi" se refiere al grupo -OR<sub>b</sub> en el que R<sub>b</sub> es arilo o heteroarilo. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, benciloxi y 2-naftiloxi.

El término "acilo" se refiere al grupo -C(=O)-R<sub>c</sub> en el que R<sub>c</sub> es alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetilo, benzoilo y furoilo.

El término "amino acilo" indica un grupo de acilo que deriva de un aminoácido.

El término "amino" se refiere a un grupo -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub> en el que R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heretocíclico, arilo y heteroarilo. Como alternativa, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, sustituido de manera opcional con alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxi, alcoxi, ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino o ureido, y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S o N.

El término "amido" se refiere al grupo -C(=O)-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub> en el que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heretocíclico, arilo y heteroarilo. Como alternativa, R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, sustituido de manera opcional con alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxi, alcoxi,

ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino o ureido, y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S o N.

5 El término "amidino" se refiere al grupo  $-C(=NR_h)NR_iR_j$  en el que  $R_h$  es seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heretocíclico, arilo y heteroarilo; y  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heretocíclico, arilo y heteroarilo. Como alternativa,  $R_i$  y  $R_j$  forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, sustituido de manera opcional con alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino o ureido, y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S o N.

El término "carboxi" se refiere al grupo  $-CO_2H$ .

El término "carboxialquilo" se refiere al grupo  $-CO_2R_k$ , en el que  $R_k$  es alquilo, cicloalquilo o heterocíclico.

El término "carboxiarilo" se refiere al grupo  $-CO_2R_m$ , en el que  $R_m$  es arilo o heteroarilo.

15 El término "ciano" se refiere al grupo  $-CN$ .

El término "formilo" se refiere al grupo  $C(=O)H$ , también indicado como  $-CHO$ .

El término "halo", "halógeno" o "haluro" se refiere al flúoro, flúor o fluoruro, cloro, cloruro, bromo, bromuro, y yodo, yoduro, respectivamente.

20 El término "oxo" se refiere al grupo bivalente  $=O$ , que se sustituye en lugar de dos átomos de carbono en el mismo carbono para formar un grupo carbonilo.

El término "mercapto" se refiere al grupo  $-SR_n$  en el que  $R_n$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

El término "nitro" se refiere al grupo  $NO_2$ .

El término "trifluorometilo" se refiere al grupo  $-CF_3$ .

25 El término "sulfinilo" se refiere al grupo  $-S(=O)R_p$  en el que  $R_p$  es alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo  $-S(=O)_2R_{q1}$  en el que  $R_{q1}$  es alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

30 El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo  $NR_{q2}-S(=O)_2-R_{q3}$  en el que  $R_{q2}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y  $R_{q3}$  es alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

35 El término "sulfonamido" se refiere al grupo  $-S(=O)_2-NR_rR_s$  en el que  $R_r$  y  $R_s$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo. Alternativamente,  $R_r$  y  $R_s$  forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, sustituidos de manera opcional por alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino o ureido, y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S o N.

40 El término "carbamoilo" se refiere al grupo de la fórmula  $-N(R_t)-C(=O)-OR_u$  en el cual  $R^t$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y  $R_u$  es seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

45 El término "guanidino" se refiere al grupo de la fórmula  $-N(R_v)-C(=NR_w)-NR_xR_y$  en el que  $R_v$ ,  $R_w$ ,  $R_x$  y  $R_y$  se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo. Alternativamente,  $R_x$  y  $R_y$  forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, sustituidos de manera opcional por alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino o ureido, y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S o N.

50 El término "ureido" se refiere al grupo de la fórmula  $-N(R_z)-C(=O)-NR_{aa}R_{bb}$  en el que  $R_z$ ,  $R_{aa}$  y  $R_{bb}$  se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo. Alternativamente,  $R_{aa}$  y  $R_{bb}$  forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, sustituidos de manera opcional por alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi,

ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino o ureido, y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S o N.

- 5 El término "sustituido de manera opcional" tiene la intención de indicar expresamente que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por uno o más de un sustituyente adecuado, a menos que se especifiquen expresamente los sustituyentes opcionales, en cuyo caso el término indica que el grupo está sin sustituir o sustituido por los sustituyentes especificados. Tal como se define más arriba, diversos grupos pueden no ser sustituidos o ser sustituidos (es decir, son sustituidos de manera opcional) a menos que se indique lo contrario (pág. ej. indicando que el grupo especificado no se sustituye).
- 10 El término "sustituido" cuando se emplea con los términos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo se refiere a un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo que tiene uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo reemplazado por sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, halo, oxo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino, ureido y grupos de las fórmulas  $-\text{NR}_{\text{cc}}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{dd}}$ ,  $-\text{NR}_{\text{ee}}\text{C}(=\text{NR}_{\text{ff}})\text{R}_{\text{gg}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{\text{hh}}\text{R}_{\text{ii}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{\text{jj}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_{\text{kk}}$ ,  $-\text{NR}_{\text{mm}}\text{SO}_2\text{R}_{\text{nn}}$ , o  $-\text{NR}_{\text{pp}}\text{SO}_2\text{NR}_{\text{qq}}\text{R}_{\text{rr}}$  en los que  $\text{R}_{\text{cc}}$ ,  $\text{R}_{\text{dd}}$ ,  $\text{R}_{\text{ee}}$ ,  $\text{R}_{\text{ff}}$ ,  $\text{R}_{\text{gg}}$ ,  $\text{R}_{\text{hh}}$ ,  $\text{R}_{\text{ii}}$ ,  $\text{R}_{\text{jj}}$ ,  $\text{R}_{\text{mm}}$ ,  $\text{R}_{\text{pp}}$ ,  $\text{R}_{\text{qq}}$  y  $\text{R}_{\text{rr}}$  se seleccionan de manera independiente entre alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido; y en el que  $\text{R}_{\text{kk}}$  y  $\text{R}_{\text{nn}}$  se seleccionan de manera independiente entre alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. Alternativamente,  $\text{R}_{\text{gg}}$  y  $\text{R}_{\text{hh}}$ ,  $\text{R}_{\text{jj}}$  y  $\text{R}_{\text{kk}}$  o  $\text{R}_{\text{pp}}$  y  $\text{R}_{\text{qq}}$  forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, sustituidos de manera opcional por alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, guanidino o ureido, y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S o N. Además, el término "sustituido" para los grupos arilo y heteroarilo incluye como opción el reemplazo de uno de los átomos de hidrógeno del grupo por ciano, nitro o trifluorometilo.

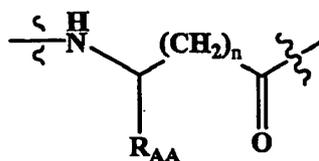
- Se realiza una sustitución siempre que la valencia normal de cualquier átomo no se exceda y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Generalmente, cuando una forma sustituida de un grupo está presente, dicho grupo sustituido no se sustituye más preferentemente o, si se sustituye, el sustituyente comprende sólo un número limitado de grupos sustituidos, en algunos casos 1, 2, 3 o 4 de tales sustituyentes.

- 30 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula de las aquí expuestas, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las otras apariciones. Además, las combinaciones de los sustituyentes y/o variables tan sólo son permisibles si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

- 35 Un "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza y formulación en un agente terapéutico eficaz.

- El término "aminoácido" se refiere a los aminoácidos comunes naturales (codificados genéticamente) o sintéticos y a sus derivados comunes, conocidos por aquellos expertos en la materia. Cuando se aplica a los aminoácidos, "estándar" o "proteínogénico" se refiere a los 20 aminoácidos codificados genéticamente en su configuración natural. De manera similar, cuando se aplica a los aminoácidos, "antinatural" o "inusual" se refiere a la amplia selección de aminoácidos no naturales, poco comunes o sintéticos como los descritos por Hunt, S. en *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Barrett, G.C., Ed., Chapman and Hall: Nueva York, 1985.

El término "residuo" en referencia a un aminoácido o derivado de un aminoácido se refiere a un grupo de la fórmula:



- 45 en el que  $\text{R}_{\text{AA}}$  es una cadena lateral de aminoácidos, y  $n = 0, 1$  o  $2$  en este caso.

El término "fragmento" con respecto a un dipéptido, tripéptido o un derivado péptido de mayor orden indica un grupo que contiene dos, tres o más residuos de aminoácidos respectivamente.

- El término "cadena lateral de aminoácidos" se refiere a cualquier cadena lateral de un aminoácido estándar o no natural, y se representa mediante  $\text{R}_{\text{AA}}$ . Por ejemplo, la cadena lateral de la alanina es el metilo, la cadena lateral de la valina es el isopropilo y la cadena lateral del triptófano es el 3-indolilmetilo.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que duplica al menos parte del efecto del ligando endógeno de una

proteína, receptor, enzima o similar.

El término "antagonista" se refiere a un compuesto que inhibe al menos parte del efecto del ligando endógeno de una proteína, receptor, enzima o similar.

5 El término "secretagogo de la hormona de crecimiento" (GHS) se refiere a cualquier compuesto o agente administrado exógenamente que directa o indirectamente estimula o incrementa la liberación endógena de hormona de crecimiento, la hormona liberadora de hormona de crecimiento o somatostatina en un animal, en concreto, un humano. Un GHS puede ser péptido o no péptido por naturaleza, en algunos casos, con un agente que puede administrarse oralmente. En algunos casos, el agente puede producir una respuesta pulsátil.

10 El término "modulador" se refiere a un compuesto que produce un efecto sobre un procedimiento o mecanismo biológico o químico. Por ejemplo, un modulador puede aumentar, facilitar, regular al alza, activar, inhibir, disminuir, bloquear, impedir, retrasar, insensibilizar, desactivar, regular a la baja, o por el estilo, un procedimiento o mecanismo biológico o químico. En consecuencia, un modulador puede ser "agonista" o "antagonista". Algunos procedimientos o mecanismos biológicos ejemplares afectados por un modulador incluyen, pero sin limitación, la unión de los receptores y la liberación o secreción de hormonas. Algunos procedimientos o mecanismos químicos ejemplares  
15 afectados por un modulador incluyen, pero sin limitación, catálisis e hidrólisis.

El término "variante" cuando se aplica a un receptor se pretende que incluya los dímeros, trímeros, tetrámeros, pentámeros y otros complejos biológicos que contienen múltiples componentes. Estos componentes pueden ser los mismos o diferentes.

20 El término "péptido" se refiere a un compuesto químico que comprende dos o más aminoácidos enlazados covalentemente.

El término "péptido mimético" se refiere a un compuesto químico diseñado para imitar a un péptido, pero que contiene diferencias estructurales a través de la adición o sustitución de uno o más grupos funcionales del péptido con el fin de modular su actividad u otras propiedades, como la solubilidad, estabilidad metabólica, biodisponibilidad oral, lipofilia, permeabilidad, etc. Esto puede incluir la sustitución de la unión péptida, modificaciones de cadenas laterales, truncamientos, adición de grupos funcionales, etc. Cuando la estructura química no deriva del péptido, sino que imita su actividad, se conoce a menudo como "péptido mimético no péptido".  
25

El término "unión péptida" se refiere a la funcionalidad amida [-C(=O)-NH-] con la que aminoácidos individuales se enlazan típicamente de manera covalente en un péptido.

30 El término "grupo protector" se refiere a cualquier compuesto químico que puede usarse para impedir que un grupo funcional potencialmente reactivo, como por ejemplo una amina, un hidroxilo o un carboxilo, en una molécula experimente una reacción química mientras que se produce un cambio químico en otro lado de la molécula. Aquellos expertos en la materia conocen un número de tales grupos protectores, y se pueden encontrar ejemplos en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene y Peter G. Wuts, editores, John Wiley & Sons, Nueva York, 3ª edición, 1999 [ISBN 0471160199]. Ejemplos de grupos protectores de aminas incluyen, pero sin limitación, ftalimido, tricloroacetilo, benciloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo. En algunas formas de  
35 realización, los grupos protectores de aminas son grupos protectores de carbamato amino que se definen como un grupo protector de aminas que cuando se enlaza con un grupo amino forma un carbamato. En otras formas de realización, los grupos protectores de carbamato amino son alililoxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo (Ddz). Para una discusión reciente sobre nuevos grupos protectores de nitrógeno véase: Theodoridis, G. *Tetrahedron*, 2000, 56, 2339-2358. Algunos ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), tritilo (Trt), *terc*-butilo y tetrahidropiranilo (THP). Algunos ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen, pero sin limitación, metil éster, éster de *terc*-butilo, bencil éster, trimetilsililetil éster y 2,2,2-tricloroetil éster.  
40

45 El término "química de fase sólida" se refiere al comportamiento de las reacciones químicas en las que un componente de la reacción está enlazado covalentemente con un material polimérico (un soporte sólido tal como se define a continuación). Los procedimientos de reacción para llevar a cabo química en la fase sólida se conocen más ampliamente y se han establecido fuera de los campos tradicionales de la química de péptidos y oligonucleotídica.

50 Los términos "soporte sólido", "fase sólida" o "resina" se refieren a una matriz polimérica mecánica y químicamente estable empleada para llevar a cabo una química de fase sólida. Esto se indica mediante "Resina", "P-" o el siguiente símbolo:



55 Ejemplos de materiales polímeros apropiados incluyen, pero sin limitación, poliestireno, polietileno, polietilenglicol, polietilenglicol injertado o enlazado covalentemente al poliestireno (también llamado poliestireno PEG, TentaGel™, Rapp, W.; Zhang, L.; Bayer, E. In Innovations and Perspectives in Solid Phase Synthesis. Peptides, Poly peptides

and Oligonucleotides; Epton, R., Ed.; SPCC Ltd.: Birmingham, UK; pág. 205), poliacrílico (CLEAR™), poliacrilamida, poliuretano, PEGA [polietilenglicol poli(N,N- dimetilacrilamida) copolímero, Meldal, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3077-3080], celulosa, etc. Estos materiales pueden contener opcionalmente agentes químicos adicionales para formar enlaces reticulados para estabilizar mecánicamente la estructura, por ejemplo, poliestireno reticulado con divinilbenceno (DVB, normalmente 0,1-5 %, preferiblemente 0,5-2 %). Este soporte sólido puede incluir como ejemplos no limitadores poliestireno aminometilo, poliestireno hidroximetilo, poliestireno benzidrilamina (BHA), poliestireno metilbenzidrilamina (MBHA), y otras cadenas principales que contienen grupos funcionales químicos libres, más comúnmente -NH<sub>2</sub> o -OH, para una derivatización o reacción más. El término también pretende incluir "Ultraresinas" con una proporción alta ("carga") de estos grupos funcionales como los preparados a partir de polietileneiminas y moléculas reticuladas (Barth, M.; Rademann, J. J. *Comb. Chem.* 2004, 6, 340-349). En la conclusión de la síntesis, las resinas son normalmente descartadas, aunque han mostrado ser capaces de ser reutilizadas como en Frechet, J.M.J.; Haque, K.E. *Tetrahedron Lett.* 1975,16, 3055.

En general, los materiales empleados como resinas son polímeros insolubles, pero ciertos polímeros poseen una solubilidad diferencial dependiendo del disolvente y puede emplearse también para la química de fase sólida. Por ejemplo, el polietilenglicol puede utilizarse de esta manera puesto que es soluble en muchos disolventes orgánicos en los que se pueden llevar a cabo las reacciones químicas, pero es insoluble en otros, como el éter dietílico. Por consiguiente, las reacciones se pueden llevar a cabo homogéneamente en solución, después el producto en el polímero se precipita mediante la adición de éter dietílico y se procesa como un sólido. Esto se ha calificado como química "de fase líquida".

El término "enlace" cuando se emplea en referencia a la química de fase sólida se refiere a un grupo químico que se enlaza covalentemente a un soporte sólido y está sujeto entre el soporte y el sustrato normalmente con el fin de permitir la liberación (clivaje) del sustrato del soporte sólido. Sin embargo, también se puede emplear para conferir estabilidad al enlace con el soporte sólido o meramente como un elemento separador. Muchos soportes sólidos están disponibles comercialmente con enlaces ya incluidos.

Las abreviaturas usadas para los aminoácidos y la designación de los péptidos siguen las normas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB en *J. Biol. Chem.* 1972, 247, 977-983. Este documento ha sido actualizado: *Biochem. J.*, 1984, 219, 345-373; *Eur. J. Biochem.*, 1984, 138, 9-37; 1985, 152, 1; *Internat. J. Pept. Prot. Res.*, 1984, 24, siguiendo pág. 84; *J. Biol. Chem.*, 1985, 260, 14-42; *Pure Appl. Chem.*, 1984, 56, 595-624; *Amino Acids and Peptides*, 1985, 16, 387-410; y en *Biochemical Nomenclature and Related Documents*, 2ª edición, Portland Press, 1992, pág. 39-67. Se publicaron extensiones a las normas en la *JCBN/NC-IUB Newsletter* 1985, 1986, 1989; ver *Biochemical Nomenclature and Related Documents*, 2ª Edición, Portland Press, 1992, pág. 68-69.

El término "cantidad efectiva" o "efectiva" pretende designar una dosis que causa un alivio de los síntomas de una enfermedad o trastorno tal como se observa mediante pruebas y evaluaciones clínicas, observación del paciente y/o similares, y/o una dosis que causa un cambio detectable en la actividad biológica o química. Los cambios detectables pueden ser encontrados y/o cuantificados por alguien docto en la materia por el mecanismo o procedimiento relevante. Tal como se entiende por lo general en la materia, la dosis variará dependiendo de las vías de administración, síntomas y peso del paciente, pero también dependerá del compuesto que se está administrando.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran tan próximos en el tiempo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos compuestos pueden administrarse simultáneamente (al mismo tiempo) o secuencialmente. La administración simultánea puede ser llevada a cabo mezclando los compuestos antes de la administración, o administrando los compuestos en el mismo momento, pero en diferentes lugares anatómicos o usando diferentes vías de administración. Las frases "administración concurrente", "administración en combinación", "administración simultánea" o "administrado simultáneamente" tal como se emplean aquí, significan que los compuestos se administran en el mismo momento o siguiendo inmediatamente el uno al otro. En el último caso, los dos compuestos se administran en momentos lo suficientemente cercanos que los resultados observados son indistinguibles de aquellos obtenidos cuando los compuestos se administran a la misma vez.

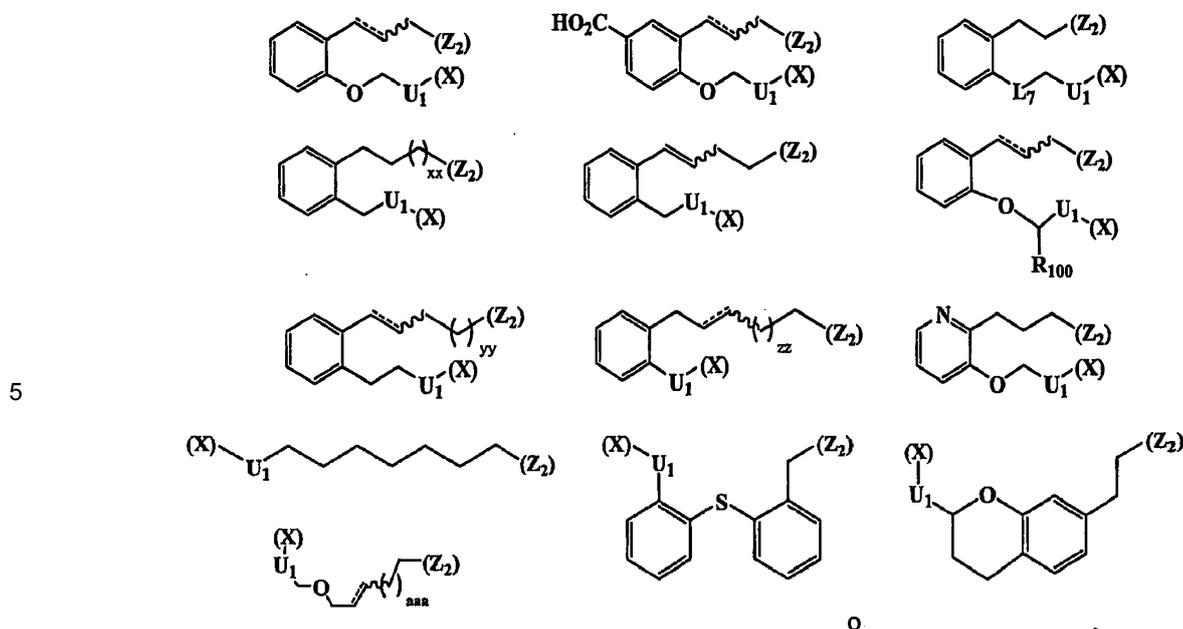
El término "metabolito farmacéuticamente activo" pretende referirse a un producto activo farmacológicamente producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico.

El término "solvato" pretende referirse a una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto específico que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Algunos ejemplos de solvatos incluyen, pero sin limitación, compuestos de la presente divulgación en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

## 1. Compuestos

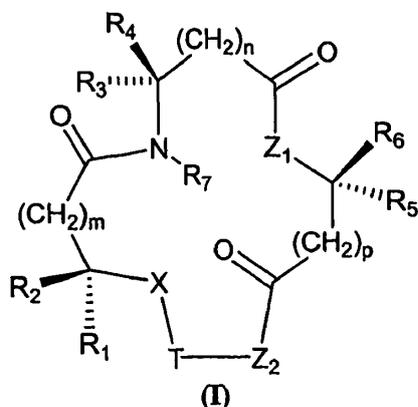
Los compuestos macrocíclicos novedosos de la presente divulgación incluyen compuestos macrocíclicos que comprenden una estructura fundamental y que incluye un componente de enlace que experimenta ciclación para formar el compuesto macrocíclico. La estructura fundamental puede comprender aminoácidos (estándar y no naturales), hidroxiácidos, ácidos de hidrazina, ácidos de azaamino, grupos especializados como los que juegan un

papel en la introducción de sustitutos péptidos e isoeústeros, y un componente de enlace tal como se describe en el presente documento. El componente de enlace puede seleccionarse entre los siguientes:



en las que (Z<sub>2</sub>) es el sitio de un enlace covalente de T a Z<sub>2</sub>, y Z<sub>2</sub> es como se define A continuación, para la fórmula I, y en la que (X) es el sitio de un enlace covalente de T a X, y X es como se define A continuación, para la fórmula I; L<sub>7</sub> es -CH<sub>2</sub>- o -O-; U<sub>1</sub> es -CR<sub>101</sub>R<sub>102</sub>- o -C(=O)-; R<sub>100</sub> es alquilo inferior; R<sub>101</sub> y R<sub>102</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; xx es 2 o 3; yy es 1 o 2; zz es 1 o 2; y aaa es 0 o 1.

Los compuestos macrocíclicos de la presente divulgación incluyen además los de fórmula I, fórmula II y/o fórmula III:



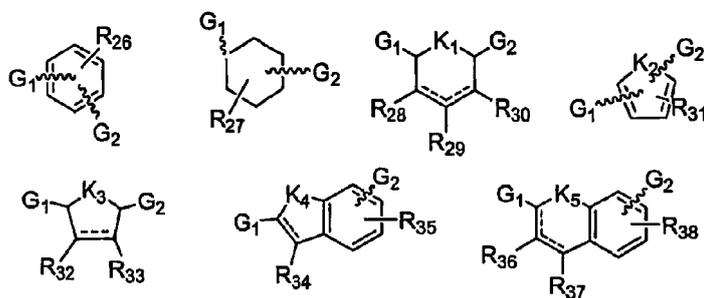
o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, en el que:

- 15 R<sub>1</sub> es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación, o como alternativa R<sub>1</sub> y R<sub>9</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación;
- 20 R<sub>2</sub> es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación; o como alternativa R<sub>2</sub> y R<sub>9</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación;
- 25 R<sub>3</sub> es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación, o como alternativa, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> o R<sub>3</sub> y R<sub>11</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N

adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa R<sub>4</sub> y R<sub>3</sub> forman juntos un anillo de 3, 4,  
 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está  
 opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación, o como alternativa R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> o R<sub>4</sub> y R<sub>11</sub> forman  
 5 juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N  
 adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación;  
 R<sub>5</sub> y F<sub>6</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido o como alternativa R<sub>5</sub>  
 y R<sub>6</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en  
 el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación;  
 10 R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo  
 heterocíclico, o un grupo heterocíclico sustituido, o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> o R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> forman juntos un anillo  
 heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el  
 anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se describe a continuación;  
 15 R<sub>8</sub> se sustituye con uno o más átomos de hidrógeno en la estructura de anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros y se  
 selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo  
 sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo  
 sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, halógeno, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido,  
 carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo y sulfonamido, o, como alternativa, R<sub>8</sub> es un  
 20 anillo cicloalquilo condensado, un cicloalquilo condensado sustituido, un heterocíclico condensado, un  
 heterocíclico condensado sustituido, un arilo condensado, un arilo condensado sustituido, un heteroarilo  
 condensado o un heteroarilo condensado sustituido cuando se sustituye con átomos de hidrógeno en dos  
 átomos adyacentes;  
 X es O, NR<sub>9</sub> o N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>;  
 en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonilo, sulfonamido o amidino y R<sub>10</sub> es  
 25 hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, o como alternativa R<sub>9</sub> y R<sub>1</sub> forman juntos un anillo de 3, 4,  
 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo  
 está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;  
 Z<sub>1</sub> es O o NR<sub>11</sub>,  
 en el que R<sub>11</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>11</sub> juntos o R<sub>4</sub> y  
 30 R<sub>11</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de  
 O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido  
 anteriormente;  
 Z<sub>2</sub> es O o NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;  
 m, n y pág. son cada uno independientemente 0, 1 o 2;  
 35 T es un radical bivalente de fórmula IV:



en el que d y e son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; Y y Z están cada uno opcionalmente  
 presentes; U es -CR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>- o -C(=O)- y se une a X de fórmula I; W, Y y Z cada uno se selecciona  
 40 independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -NR<sub>23</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-  
 NH-, -NH-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>-, -CH=CH- con la configuración Z o E -C≡C- y las estructuras  
 de anillo a continuación:



o

en las que G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> son cada uno independientemente un enlace covalente o un radical bivalente seleccionado  
 entre el grupo que consiste en -O-, -NR<sub>39</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)NH-, -NH-  
 45 C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>-, -CH=CH- con la configuración Z o E y -C≡C-; con G<sub>1</sub> estando unido más  
 cerca del grupo U, en el que cualquier átomo de carbono en los anillos no definidos de otro modo, pueden  
 reemplazarse por N, con la condición de que el anillo no puede contener más de cuatro átomos de N; K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>,  
 K<sub>4</sub> y K<sub>5</sub> son cada uno independientemente O, NR<sub>42</sub> o S, en el que R<sub>42</sub> es como se define a continuación;  
 R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, o como  
 50 alternativa R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más  
 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente

sustituido con  $R_8$  como se ha definido anteriormente;

$R_{23}$ ,  $R_{39}$  y  $R_{42}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, formilo, acilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, amidino, sulfonilo o sulfonamido;

$R_{24}$  y  $R_{25}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido,  $R_{AA}$ , en el que  $R_{AA}$  es una cadena lateral de un aminoácido, tal como un aminoácido convencional o inusual, o como alternativa  $R_{24}$  y  $R_{25}$  forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N; o como alternativa uno de  $R_{24}$  o  $R_{25}$  es hidróxi, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que  $R_{24}$  y  $R_{25}$  están unidos, se unen también a otro heteroátomo;

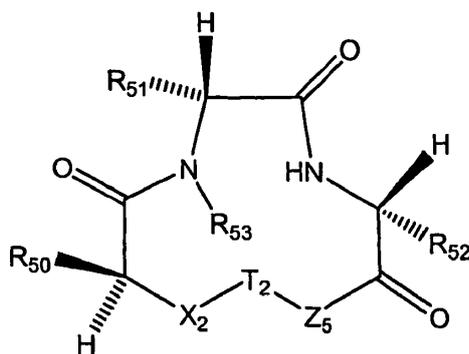
$R_{26}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{35}$  y  $R_{38}$  están cada uno opcionalmente presentes y, cuando están presentes, se sustituyen por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo indicado y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidróxi, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfonilo, sulfonilo y sulfonamido;

$R_{27}$  está presente opcionalmente y se sustituyen por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo indicado y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidróxi, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfonilo, sulfonilo y sulfonamido;

$R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{36}$  y  $R_{37}$  están cada uno opcionalmente presentes y, cuando no hay doble enlace presente al átomo de carbono al que se une en el anillo, dos grupos están opcionalmente presentes, y cuando están presentes, se sustituyen por un hidrógeno presente en el anillo, o cuando no hay doble enlace presente al átomo de carbono al que se une en el anillo, se sustituye por uno o ambos de los dos átomos hidrógeno presentes en el anillo y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidróxi, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamido y, solamente si está presente un doble enlace al átomo de carbono al que se une, halógeno; y

$R_{40}$  y  $R_{41}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido,  $R_{AA}$  como se ha definido anteriormente, o como alternativa  $R_{40}$  y  $R_{41}$  forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se ha definido anteriormente, o como alternativa uno de  $R_{40}$  y  $R_{41}$  es hidróxi, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino, mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que  $R_{40}$  y  $R_{41}$  están unidos, se unen también a otro heteroátomo;

con la condición de que T no sea un residuo de aminoácido, fragmento de dipéptido, fragmento de tripéptido o un fragmento de péptido de orden superior que incluya aminoácidos convencionales;



(II)

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, en el que:

$R_{50}$  es  $-(CH_2)_{ss}CH_3$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2)_{tt}CH_3$ ,  $-(CH_2)_{uu}CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-(CHR_{55})_w-R_{56}$ , o  $-CH(OR_{57})CH_3$ , en el que  $ss$  es 1, 2 o 3;  $tt$  es 1 o 2;  $uu$  es 0, 1 o 2; y  $vv$  es 0, 1, 2, 3 o 4;  $R_{55}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;  $R_{56}$  es amino, hidróxi, alcoxi, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; y  $R_{57}$  es hidrógeno, alquilo, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo o carboxiarilo;

$R_{51}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidróxi o alcoxi;

$R_{52}$  es  $-(CHR_{58})_{ww}R_{59}$ , en el que  $ww$  es 0, 1, 2 o 3;  $R_{58}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , amino, hidroxilo o alcoxi;  $R_{59}$  es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;

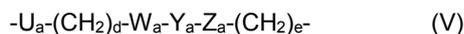
$R_{53}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ ;

$X_2$  es O,  $NR_9$  o  $N(R_{10})_2^+$ ;

5 en el que  $R_9$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonilo, sulfonamido o amidino y  $R_{10}$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;

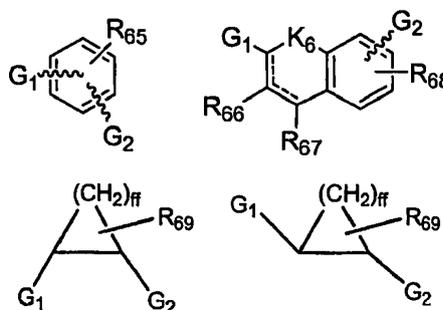
$Z_5$  es O o  $NR_{12}$ , en el que  $R_{12}$  es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido; y

$T_2$  es un radical bivalente de fórmula V:



10 en el que  $d$  y  $e$  son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  $Y_a$  y  $Z_a$  están cada uno opcionalmente presentes;  $U_a$  es  $-CR_{60}R_{61}-$  o  $-C(=O)-$  y se une a  $X_2$  de fórmula II, en el que  $R_{60}$  y  $R_{61}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, o como alternativa  $R_{21}$  y  $R_{22}$  forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se ha definido anteriormente;

15  $W_a$ ,  $Y_a$  y  $Z_a$  cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:  $-O-$ ,  $-NR_{62}-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-O-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-SO_2-NH-$ ,  $-NH-SO_2-$ ,  $-CR_{63}R_{64}-$ ,  $-CH=CH-$  con la configuración Z o E  $-C=C-$ , y las estructuras de anillo mostradas a continuación:



20 en las que  $G_1$  y  $G_2$  se definen anteriormente, y en las que cualquier átomo de carbono en el anillo se reemplaza opcionalmente por N, con la condición de que el anillo aromático no puede contener más de cuatro átomos de N y el anillo cicloalquilo no puede contener más de dos átomos de N;

$R_{62}$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, formilo, acilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, amidino, sulfonilo o sulfonamido;

25  $R_{63}$  y  $R_{64}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido o  $R_{AA}$ ; o como alternativa  $R_{63}$  y  $R_{64}$  forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N; o como alternativa uno de  $R_{63}$  y  $R_{64}$  es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino, mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que  $R_{63}$  y  $R_{64}$  están unidos, se unen también a otro heteroátomo; y  $R_{AA}$  indica la cadena lateral de un aminoácido convencional o inusual;

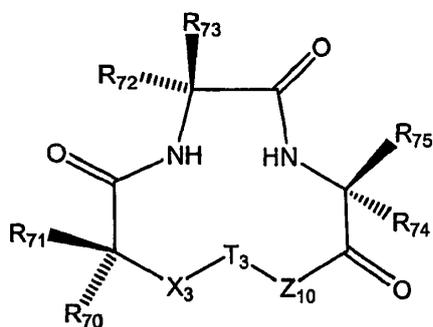
30  $R_{65}$  y  $R_{68}$  están cada uno opcionalmente presentes, y, cuando están presentes se sustituyen por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo y cada uno es independientemente halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfinilo, sulfonilo o sulfonamido;

35  $R_{66}$  y  $R_{67}$  están cada uno opcionalmente presentes, presentes y, cuando no hay doble enlace presente en el átomo de carbono al que se une en el anillo, dos grupos están opcionalmente presentes, y cuando están presentes, se sustituye por un hidrógeno presente en el anillo, o cuando no hay doble enlace presente al átomo de carbono al que se une en el anillo, se sustituye por uno o ambos de los dos átomos de hidrógeno presentes en el anillo y cada uno es independientemente alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida y, solamente si está presente un doble enlace al átomo de carbono al que se une, halógeno;

40  $R_{69}$  está presente opcionalmente, y cuando está presente se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo y cada uno es independientemente alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo o sulfonamido;

50  $K_6$  es O o S; y  
ff es 1,2,3, 4 o 5;

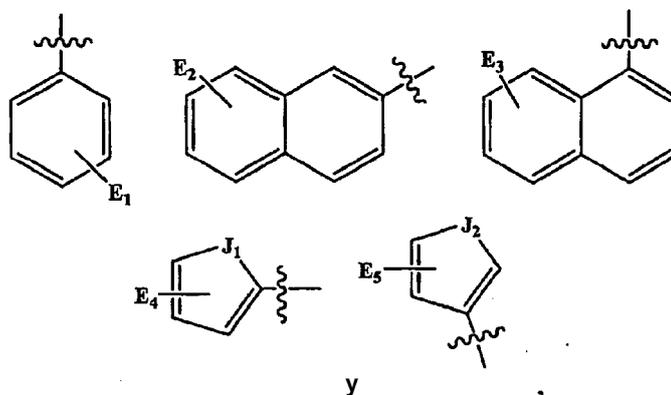
con la condición de que T<sub>2</sub> no sea un residuo de aminoácido, fragmento de dipéptido, fragmento de tripéptido o un fragmento de péptido de orden superior que incluya aminoácidos convencionales; o



(III)

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, en el que:

- 5 R<sub>70</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o como alternativa R<sub>70</sub> y R<sub>71</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8a</sub> como se define a continuación;
- 10 R<sub>71</sub> es hidrógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>bb</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>cc</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>dd</sub>-R<sub>76</sub> o -CH(OR<sub>77</sub>)CH<sub>3</sub> o, como alternativa R<sub>71</sub> y R<sub>70</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8a</sub> como se define a continuación; en el que aa es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; bb es 1, 2 o 3; cc es 0, 1, 2 o 3; y dd es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sub>76</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; R<sub>77</sub> es hidrógeno, alquilo, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo o carboxiarilo;
- 15 R<sub>72</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o como alternativa R<sub>72</sub> y R<sub>73</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8b</sub> como se define a continuación;
- 20 R<sub>73</sub> es hidrógeno, o como alternativa R<sub>73</sub> y R<sub>72</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8b</sub> como se define a continuación;
- 25 R<sub>74</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o como alternativa R<sub>74</sub> y R<sub>75</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8c</sub> como se define a continuación;
- R<sub>75</sub> es -(CHR<sub>78</sub>)R<sub>79</sub> o como alternativa R<sub>75</sub> y R<sub>74</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8c</sub> como se define a continuación; en el que R<sub>78</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, hidroxilo o alcoxi, y R<sub>79</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en las siguientes estructuras:



- 30 en las que E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>, E<sub>4</sub> y E<sub>5</sub> están cada uno opcionalmente presentes y cuando están presentes, cada una se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, ciano, sulfonilo, sulfonilo y sulfonamido, y representan una sustitución en una o más posiciones disponibles en el anillo aromático monocíclico o bicíclico, en el que dicha sustitución se hace con el mismo o diferente miembro de grupo seleccionado, y J<sub>1</sub> y J<sub>2</sub> son cada uno independientemente O o S;
- 35 R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>8c</sub> están cada uno independientemente sustituidos por uno o más átomos de hidrógeno en la

estructura de anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, arilo, oxo, amino, halógeno, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo y sulfonamido, o, como alternativa, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>8c</sub> son cada uno independientemente un anillo cicloalquilo condensado, un cicloalquilo condensado sustituido, un heterocíclico condensado, un heterocíclico condensado sustituido, un arilo condensado, un arilo condensado sustituido, un heteroarilo condensado o un heteroarilo condensado cuando se sustituyen por átomos de hidrógeno en dos átomos adyacentes;

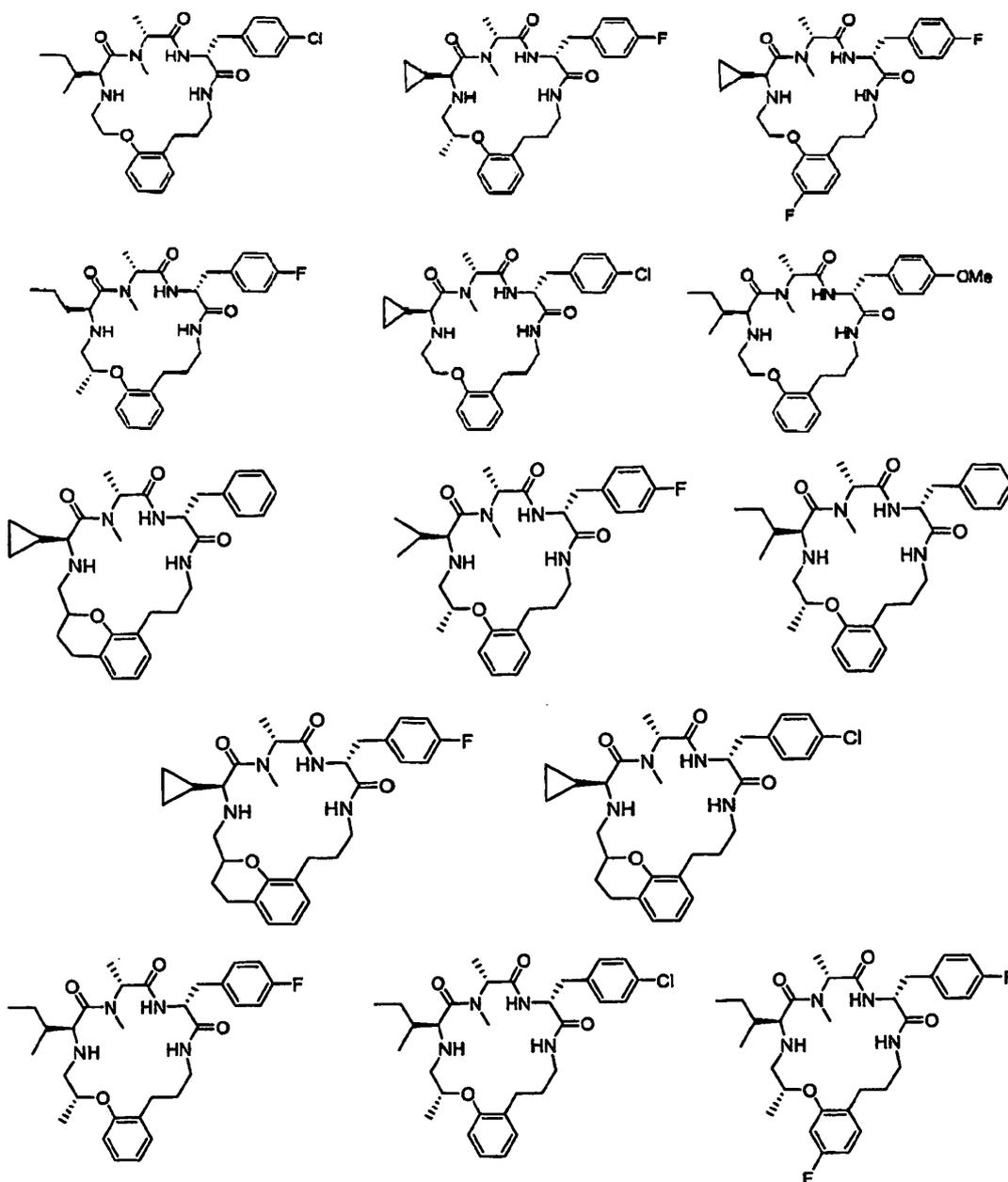
X<sub>3</sub> es O, NR<sub>9</sub> o N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>;

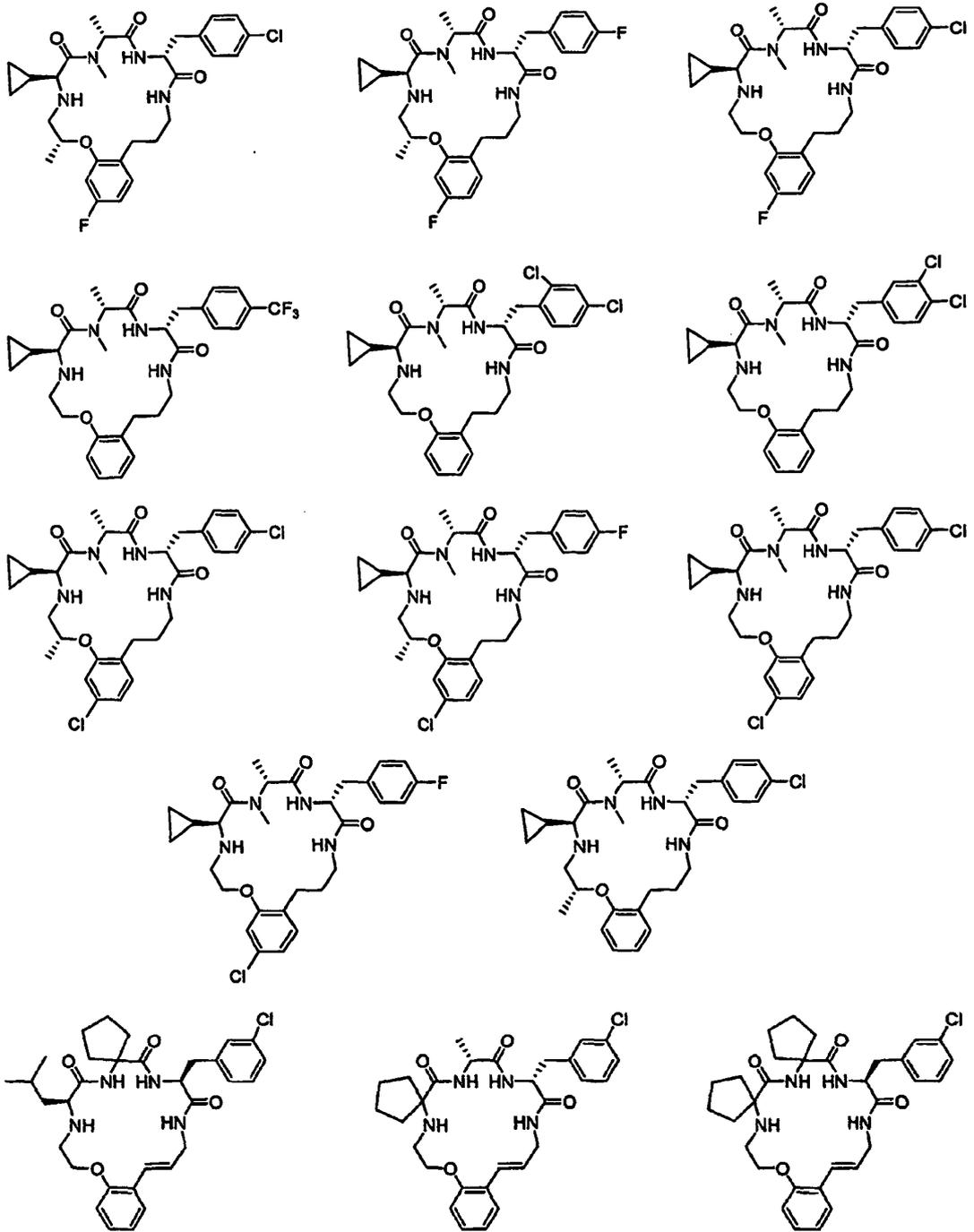
en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonilo, sulfonamido o amidino y R<sub>10</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido;

Z<sub>10</sub> es O o NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido; y

T<sub>3</sub> es el mismo como se define para T<sub>2</sub> con la excepción de que U<sub>a</sub> se une a X<sub>3</sub> de fórmula III.

En algunas formas de realización de la presente divulgación, el compuesto puede poseer una de las siguientes estructuras:





5

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o una mezcla estereoquímica del mismo.

La presente divulgación incluye compuestos aislados. Un compuesto aislado se refiere a un compuesto que, en algunas formas de realización, comprende al menos el 10 %, el 25 %, el 50 % o el 70 % de los compuestos de la mezcla. En algunas formas de realización, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica que contiene el compuesto exhibe un enlace estadísticamente significativo y/o una actividad antagonista cuando se examina en ensayos biológicos en el receptor humano de la ghrelina.

En el caso de los compuestos, sales o solvatos que sean sólidos, aquellos expertos en la materia entenderán que los compuestos, sales y solvatos desvelados pueden existir en diferentes formas de cristal o polimórficas, con la intención de que estén todos dentro del ámbito de la presente divulgación y fórmulas especificadas.

Los compuestos de la fórmula I, II y/o III desvelados en el presente documento tienen centros asimétricos. Los compuestos desvelados pueden existir como estereoisómeros simples, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos ellos estén dentro del ámbito de la presente divulgación. En algunas formas de realización concretas, sin embargo, los compuestos inventivos se emplean en forma ópticamente pura. Los términos configuración "S" y "R" como se usan en el presente documento son como los define IUPAC 1974 "Recommendations for Section E, Fundamentals of Stereochemistry" (*Pure Appl. Chem.* 1976, 45, 13-30).

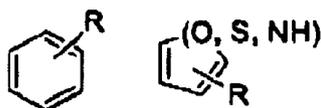
A menos que se describa con el fin de conformar una orientación específica, la presente divulgación representa todas las formas estereoisoméricas. Los compuestos pueden prepararse en forma de estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros. Las formas no racémicas pueden obtenerse mediante síntesis o resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, estar resueltos en los componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, por ejemplo, la formación de parejas diastereoméricas a través de la formación de sal. Los compuestos también pueden estar resueltos enlazándolos covalentemente con un grupo quiral. Los diastereómeros pueden después resolverse mediante separación cromatográfica y/o separación cristalográfica. En el caso de un grupo auxiliar quiral, puede ser después extraído. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse a través del uso de cromatografía quiral. También se podrían emplear procedimientos de resolución encimáticos en ciertos casos.

Tal como lo entienden generalmente los expertos en la materia, un compuesto "ópticamente puro" es aquel que contiene tan sólo un único enantiómero. Del modo en que se usa aquí, el término "ópticamente activo" significa un compuesto que comprende al menos un exceso suficiente de un enantiómero sobre el otro de forma que la mezcla rote luz polarizada plana. Los compuestos ópticamente activos tienen la habilidad de rotar el plano de luz polarizada. El exceso de un enantiómero sobre otro se expresa normalmente como exceso enantiomérico (e.e.). Al describir un compuesto ópticamente activo, se emplean los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos "d" y "l" o (+) y (-) se emplean para indicar la rotación óptica del compuesto (es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada es rotada por el compuesto ópticamente activo). El prefijo "l" o (-) indica que el compuesto es levorrotatorio (es decir, que rota el plano de luz polarizada hacia la izquierda o de forma inversa a las manecillas del reloj) mientras que el prefijo "d" o (+) significa que el compuesto es dextrorrotatorio (es decir, que rota el plano de luz polarizada hacia la derecha o en el sentido de las agujas del reloj). El signo de rotación óptica, (-) y (+), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

Un compuesto de la presente divulgación que posea las propiedades farmacológicas deseadas será ópticamente activo y puede estar compuesto de al menos el 90 % (80 % e.e.), al menos el 95 % (90 % e.e.), al menos el 97,5 % (95 % e.e.) o al menos el 99 % (98 % e.e.) de un único isómero.

Asimismo, muchos isómeros geométricos de enlace doble y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos los isómeros estables se incluyen en la presente divulgación a menos que se indique lo contrario. También están incluidos en la divulgación los tautómeros y rotámeros de la fórmula I, II y/o III.

El uso de los siguientes símbolos a la derecha se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno del anillo indicado



con el sustituyente R definido.

El uso del siguiente símbolo indica un enlace simple o un enlace doble opcional:  $\text{---}$ .

Las realizaciones de la presente divulgación proporcionan compuestos intermedios formados a través de los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento para proporcionar los compuestos de la fórmula I, II y/o III. Los compuestos intermedios pueden poseer utilidad como agente terapéutico para la variedad de indicaciones descritas en el presente documento y/o un reactivo para más procedimientos de síntesis y reacciones.

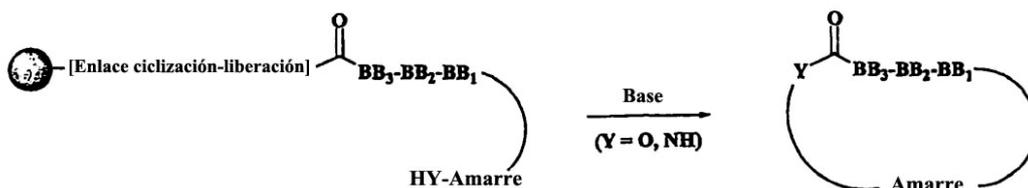
## 2. Procedimientos sintéticos

Los compuestos de la fórmula I, II y/o III pueden sintetizarse empleando técnicas de síntesis de solución tradicional o procedimientos de química de fase sólida. En cualquiera de ellos, la construcción supone cuatro fases: primero, la síntesis de los elementos fundamentales que comprende los elementos de reconocimiento para el receptor de destino biológico, además de un grupo de enlace, principalmente para el control y la definición de conformación. Estos elementos fundamentales se colocan juntos, normalmente de forma secuencial, empleando en una segunda fase unas transformaciones químicas estándar. Posteriormente se ciclan los precursores del ensamblaje en la tercera fase para proporcionar estructuras macrocíclicas. Finalmente, el procedimiento de posciclación de la cuarta fase que implica la eliminación de los grupos de protección y una purificación opcional proporciona los compuestos finales deseados. Se describen procedimientos sintéticos para este tipo general de estructura macrocíclica en las Solicitudes Internacionales WO 01/25257, WO 2004/111077, WO 2005/012331 y WO 2005/012332, incluyendo los procedimientos de purificación descritos en WO 2004/111077 y WO 2005/012331.

En algunas formas de realización de la presente divulgación, los compuestos macrocíclicos de la fórmula I, II y/o III se pueden sintetizar empleando química de fase sólida sobre una matriz de polímero soluble o insoluble tal como se definió previamente. Para la química de fase sólida, se debe llevar a cabo una fase preliminar que incluye el acoplamiento del primer bloque funcional, también denominado "carga", a la resina. La resina empleada para la presente divulgación tiene acoplado preferentemente un grupo de enlace, L. Estos enlazadores se unen con una funcionalidad química libre y apropiada, normalmente un alcohol o amina, aunque también son posibles otros, sobre la resina base mediante procedimientos de reacción estándar conocidos en la materia, como cualquiera del gran número de condiciones de reacción desarrolladas para la formación de enlaces de éster o amida. Algunos grupos de enlace de la presente divulgación se diseñan con el fin de permitir un clivaje simultáneo de la resina con la formación del macrociclo en un procedimiento generalmente denominado "liberación-ciclación" (van Maarseveen, J.H. "Solid phase synthesis of heterocycles by cyclization/cleavage methodologies", *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 1998, 1, 185-214; Ian W. James, "Linkers for solid phase organic synthesis", *Tetrahedron*, 1999, 55, 4855-4946; Eggenweiler, H.-M. "Linkers for solid-phase synthesis of small molecules: coupling and cleavage techniques", *Drug Discovery Today*, 1998, 3, 552-560; Backes, B.J.; Ellman, J.A. "Solid support linker strategies", *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1997, 1, 86-93). Es de particular utilidad en este aspecto para los compuestos de la presente divulgación el enlazador ácido 3-tiopropiónico (Hojo, H.; Aimoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, 64, 111-117; Zhang, L.; Tam, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3311-3320).

Un procedimiento así proporciona material de mayor pureza puesto que sólo se liberan productos cíclicos del soporte sólido y no existe contaminación con el precursor lineal como sucedería en la fase de solución. Después del ensamblaje secuencial de todos los bloques funcionales y los enlaces en el precursor lineal empleando una química de reacción conocida o estándar, el ataque intramolecular, mediado por la base sobre el carbonilo sujeto a este enlazador mediante una funcionalidad nucleofílica apropiada que forma parte del grupo de bloques funcionales, resulta en la formación de la amida o enlace éster que completa la estructura cíclica tal como se muestra (Esquema 1). También se puede aplicar una metodología análoga adaptada a la fase de solución que sería preferible para aplicaciones a mayor escala.

Esquema 1. Estrategia de ciclización-liberación



Aunque esta descripción representa con precisión el camino para uno de los procedimientos de la presente divulgación, la estrategia tioéster, otro procedimiento de la presente divulgación, la de metátesis con cierre del anillo (RCM por sus siglas en inglés), procede a través de una ruta modificada en la que el componente de amarre se ensambla en realidad durante la fase de ciclación. Sin embargo, en la metodología de RCM el ensamblaje de los bloques funcionales también procede secuencialmente, seguido por la ciclación (y la liberación de la resina si se trata de la fase sólida). Es necesaria otra fase adicional de procesamiento de posciclación para eliminar productos secundarios de la reacción de RCM, pero el procesado posterior restante se realiza del mismo modo que para el tioéster o estrategias análogas de ciclación mediadas por la base.

Por otra parte, se entenderá que las fases que incluyen los procedimientos proporcionados aquí pueden llevarse a cabo de manera independiente o al menos se pueden combinar dos fases. Además, las fases que incluyen los procedimientos proporcionados aquí, cuando se llevan a cabo de manera independiente o combinada, se pueden realizar a la misma o a diferentes temperaturas sin apartarse de las enseñanzas de la presente divulgación. Los novedosos compuestos macrocíclicos de la presente divulgación incluyen aquellos formados por un procedimiento nuevo entre los que se encuentra la ciclación de una estructura de bloques funcionales para formar un compuesto macrocíclico que comprende un componente de amarre aquí descrito. En consecuencia, la presente divulgación

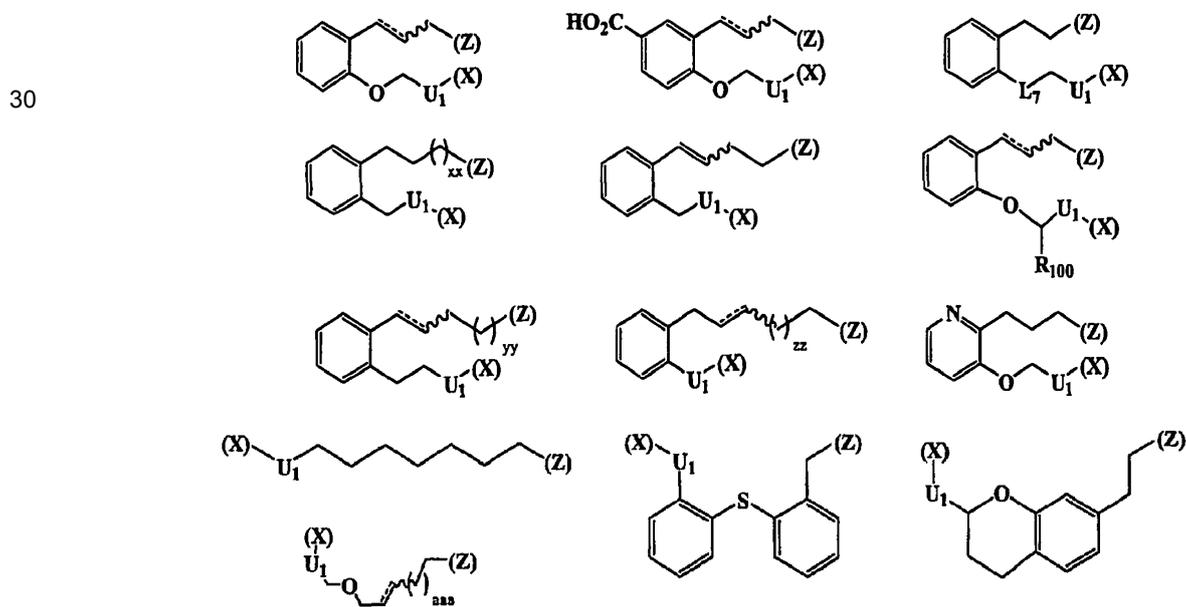
5 provee procedimientos de elaboración de los compuestos de la presente divulgación que comprende (a) un ensamblaje de estructuras de bloques funcionales, (b) la transformación química de las estructuras de bloques funcionales, (c) la ciclación de las estructuras de bloques funcionales incluyendo un componente de amarre, (d) la eliminación de grupos protectores de las estructuras de bloques funcionales, y (e) la purificación opcional del producto obtenido de la fase (d). En algunas formas de realización, el ensamblaje de las estructuras de bloques funcionales puede ser secuencial. En otras formas de realización, los procedimientos de síntesis se llevan a cabo empleando técnicas de síntesis de solución tradicionales o técnicas de química de fase sólida.

### A. Aminoácidos

10 Los aminoácidos, los aminoácidos protegidos por Boc y Fmoc y los derivados de cadenas laterales, incluyendo los de N-metilo y aminoácidos no naturales, se obtuvieron de unos proveedores comerciales [por ejemplo Advanced ChemTech (Louisville, KY, Estados Unidos), Bachem (Bubendorf, Suiza), ChemImpex (Wood Dale, IL, Estados Unidos), Novabiochem (filial de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), PepTech (Burlington, MA, Estados Unidos), Synthetech (Albany, OR, Estados Unidos)] o fueron sintetizados a través de metodologías estándar conocidas por aquellos expertos en la materia. Los aminoácidos, o bien fueron obtenidos comercialmente de Orpegen (Heidelberg, Alemania) o Advanced ChemTech (Louisville, KY, Estados Unidos), o bien fueron sintetizados por procedimientos estándar utilizando Ddz-OPh o Ddz-N<sub>3</sub>. (Birr, C.; Lochinger, W.; Stahnke, G.; Lang, P. "The  $\alpha,\alpha$ -dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl (Ddz) residue, an N-protecting group labile toward weak acids and irradiation", *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1972, 763, 162-172). Los aminoácidos bts fueron sintetizados mediante procedimientos establecidos (Vedejs, E.; Lin, S.; Klapara, A.; Wang, J. "Heteroarene-2-sulfonyl Chlorides (BtsCl, ThsCl): Reagents for Nitrogen Protection and >99 % Racemization-Free Phenylglycine Activation with SOCl<sub>2</sub>". *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9796-9797. También WO 01/25257, WO 2004/111077). Los aminoácidos N-Alquilo, en concreto los aminoácidos N-metilo, están disponibles comercialmente por parte de múltiples vendedores (Bachem, Novabiochem, Advanced ChemTech, ChemImpex). Además, se accedió a los derivados de los aminoácidos N-alquilo a través de procedimientos de la bibliografía (Hansen, D. W., Jr.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 945-950).

### B. Enlaces

25 Los enlaces se obtuvieron a partir de los procedimientos previamente descritos en las Publicaciones WO 01/25257, WO 2004/111077, WO 2005/012331 y n.º de Solicitud Internacional de los Estados Unidos 60/622,055. En los ejemplos posteriores se presentan procedimientos para la síntesis de los enlaces tal como se describe en el presente documento. Los enlaces ejemplares (T) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



35 e intermedios en la fabricación de los mismos, en el que (Z) es el sitio de un enlace covalente de T a Z<sub>2</sub>, Z<sub>5</sub> o Z<sub>10</sub> y Z<sub>2</sub>, Z<sub>5</sub> y Z<sub>10</sub> se definen anteriormente para la fórmula I, II y III, respectivamente, y en el que (X) es el sitio de un enlace covalente de T a X, X<sub>2</sub> o X<sub>3</sub> y X, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> se definen anteriormente para la fórmula I; II and III, respectivamente, L<sub>7</sub> es -CH<sub>2</sub>- o -O-; U<sub>1</sub> es -CR<sub>101</sub>R<sub>102</sub>- o -C(=O)-; R<sub>100</sub> es alquilo inferior; R<sub>101</sub> y R<sub>102</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; xx es 2 o 3; yy es 1 o 2; zz es 1 o 2; y aaa es 0 o 1.

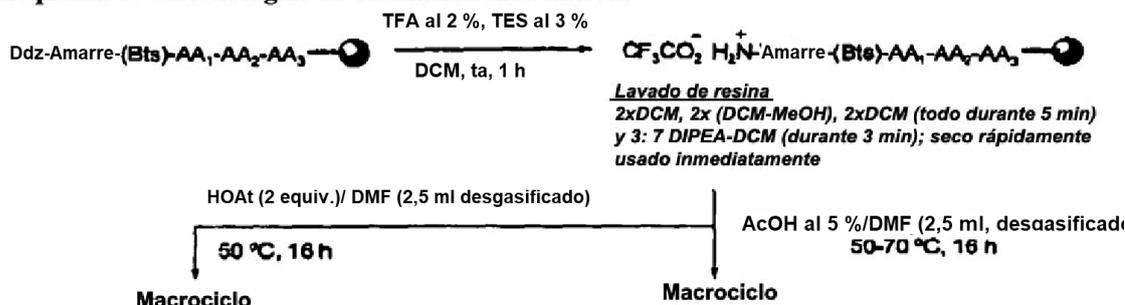
### C. Técnicas de fase sólida

Se han descrito unas técnicas de fase sólida específicas para la síntesis de los compuestos macrocíclicos de la presente divulgación en los documentos WO 01/25257, WO 2004/111077, WO 2005/012331 y WO 2005/012332. Las rutas de síntesis de la fase de solución, incluyendo los procedimientos susceptibles de una elaboración a gran escala, se describieron en los números de serie de la Solicitud Internacional de los Estados Unidos 60/622,055 y 60/642,271.

En ciertos casos, sin embargo, la habilidad de los grupos protectores impedía el uso del medio básico estándar para la ciclación en la estrategia tioéster discutida previamente. En estos casos, se empleó cualquiera de los dos procedimientos ácidos para proporcionar una macrociclación en condiciones ácidas. Un procedimiento utilizó HOAc, mientras que el otro procedimiento empleó HOAt (Esquema 2). Por ejemplo, se empleó la ciclación de ácido acético para el compuesto 219.

Después de ejecutar la desprotección del grupo Ddz o Boc sobre el enlace, se lavó la resina secuencialmente con DCM (2x), DCM-MeOH (1:1, 2x), DCM (2x), y DIPEA-DCM (3:7, 1x). Se secó la resina al vacío durante 10 min, y posteriormente se añadió inmediatamente a la solución de HOAc en DMF desgasificado (5 % v/v). La mezcla de reacción se agitó a 50-70 °C durante toda la noche. Se filtró la resina, se lavó con THF, y la combinación de lo filtrado y lo lavado se evaporó a presión reducida (aspirador de agua, después bomba de aceite) para permitir el macrociclo.

#### Esquema 2: Metodologías de ciclización alternativas



Para un macrociclo representativo con enlace T1, AA<sub>3</sub> = Leu, AA<sub>2</sub> = Leu, AA<sub>1</sub> = Phe, la aplicación del procedimiento HOAt que se muestra en el Esquema 2 proporcionó el péptidomimético cíclico en un 10 % de rendimiento, mientras que el procedimiento de ácido acético fue más efectivo, y dio un rendimiento general del 24 % del mismo macrociclo. Esta última metodología fue particularmente efectiva para los compuestos que contenían residuos His(Mts). Por ejemplo, con el enlace T8, AA<sub>3</sub> = Phe, AA<sub>2</sub> = Acp, AA<sub>1</sub> = His(Mts), se obtuvo el macrociclo en un rendimiento general del 20 %, pero la mayoría del producto ya no poseía el grupo Mts sobre histidina (15:1 frente al todavía protegido).

Se muestra la síntesis de los compuestos macrocíclicos representativos de la presente divulgación en los siguientes Ejemplos. La Tabla 1A presenta un resumen de la síntesis de los 228 compuestos representativos de la presente invención. La metodología de reacción empleada para la construcción de la molécula macrocíclica se indica en la columna 2 y se refiere al esquema concreto de la estrategia sintética, por ejemplo, el uso de la estrategia de tioéster como se muestra en la figura 2 o el enfoque RCM como se muestra en la figura 3. La columna 3 indica si existe algún sustitutivo en N<sub>BB1</sub>. Las columnas 4-6 y 8 indican los bloques funcionales individuales empleados para cada compuesto, aminoácidos, ácidos hidroxilo o enlaces utilizando, o bien una nomenclatura estándar, o refiriéndose al bloque funcional mediante designaciones presentadas en algún otro lugar de esta solicitud. La columna 7 indica el procedimiento usado para la sujeción del enlace, o bien una reacción Mitsunobu (descrita previamente en WO 01/25257) o bien una aminación reductora (descrita previamente en WO 2004/111077). La desprotección relevante y los protocolos de ensamblaje apropiados para la naturaleza del bloque funcional emplean procedimientos estándar y los descritos en WO 2004/111077 para el ensamblaje de los precursores de ciclación. Los bloques funcionales se listan en el orden opuesto en el que se añaden con el fin de correlacionar el número del bloque funcional con la nomenclatura péptida estándar. Por lo tanto, se añade primero BB<sub>3</sub>, seguido de BB<sub>2</sub>, después BB<sub>1</sub>, finalmente el amarre (T por su sigla en inglés). En el caso del RCM, el amarre no se forma completamente hasta la fase de ciclación, pero la porción del amarre sujeto a BB<sub>1</sub> todavía se añade en esta fase de la secuencia. Los últimos macrociclos se obtienen tras la aplicación de las secuencias de desprotección apropiadas. Si fuera necesario llevar a cabo alguna reacción en la posciclación, aparece en la columna 9. Todos los macrociclos presentados en la Tabla 1A fueron purificados y cumplieron los criterios de aceptación internos. Los rendimientos (columna 10) están, o bien aislados, o bien calculados basados en el análisis CLND. Debe tenerse en cuenta que los compuestos 58 y 99 no se ciclan para proporcionar los análogos lineales de los compuestos 10 y 133 respectivamente. La falta de potencia de enlace observada con estos análogos lineales ilustra la importancia de la característica estructural macrocíclica para la actividad deseada.

Tabla 1A: Síntesis de los compuestos representativos de la presente divulgación

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
1	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	10,1
2	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)Ala	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	13,8
3	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	10,3
4	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	4,6
5	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-NEtGly	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,6
6	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-Sar	Ddz-(D)Trp(Boc)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	8,1
7	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-Sar	Ddz-(D)Tyr(But)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	8,8
8	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	20,9

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
9	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	9,7
10	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	9,9
11	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	9,9
12	Estrategia de Tioéster	H	Bts-(D)Val	Boc-Nle	Boc-Nle	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	2,9
13	Estrategia de Tioéster	H	Bts-(D)Val	Boc-Nva	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	5,8
14	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)Ala	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	27,5
15	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	19,5
16	Estrategia de Tioéster	H	Bts-allo-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	23,9
17	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	24,8
18	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Acp	Boy-acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	6,8
19	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-(D)NMeAla	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	12,7

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarré	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
20	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe(2-Cl)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	22,0
21	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	24,7
22	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-1Nal	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	10,3
23	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(2-Cl)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	32,6
24	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(3-Cl)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	22,4
25	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-Cl)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	21,0
26	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	15,5

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
27	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Tyr(O Me)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	20,2
28	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Bip	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	31,6
29	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Dip	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	26,1
30	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)1Nal	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	31,9
31	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)2Nal	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	21,9
32	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)2Pal	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	6,7
33	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)4-ThzAla	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	7,5
34	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)2-Thi	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	14,2

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
35	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T33a	Ninguna	9,4
36	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T33b	Ninguna	13,0
37	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> +T <sub>B4</sub>	Ninguna	24,6
38	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> +T <sub>B1</sub>	Hidrogenación	44,2
39	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-(D)NMcAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	21,4
40	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	18,6
41	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	10,6
42	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Tle	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	1,7
43	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NEtAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	0,4

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
44	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T1	Ninguna	7,8
45	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Ddz-Acp	Ddz-Glu(OBUT)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T8	Ninguna	11,6
46	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Val	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	13,6
47	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Leu	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	9,2
48	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Nva	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	17,5
49	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Ala	Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	7,5
50	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-Sar	Ddz-Glu(O But)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	10,1
51	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-Gly	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	6,6
52	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Nle	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,7
53	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-Sar	Ddz-(D)Orn(Boc)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	8,3

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>res</sub> -R	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
54	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-Sar	Ddz-(D)Ser(B ut)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	6,2
55	Estrategia de Tioéster	H	Bts-(D)Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,0
56	Estrategia de Tioéster	H	Bts-(D)Nva	Boc-Sar	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	93
57	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,9
58	Estrategia de Tioéster, lineal	Ac	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	No ciclación	5,9
59	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Ala	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,0
60	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-(D)Ala	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	13,1
61	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Gly	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,4
62	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Leu	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	7,0

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>ββ</sub> -R	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
63	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-(D)Leu	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	11,7
64	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Phe	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,5
65	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-(D)Phe	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,6
66	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Alb	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	15,8
67	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Acp	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	11,7
68	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-Lys	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	7,9
69	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-(D)Lys(Boc)	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	11,2
70	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-Glu(OBut)	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	10,0

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)**
71	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Ddz-(D)Glu(OB ut)	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	9,9
72	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ala	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	5,2
73	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Glu	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	6,8
74	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Lys	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	6,0
75	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Phe	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	9,5
76	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ser	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	15,1
77	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T12	Ninguna	12,6
78	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T27	Ninguna	6,8
79	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	1,9

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
80	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Gly	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	1,3
81	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T1	Ninguna	5,3
82	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T3	Ninguna	3,9
83	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T16	Ninguna	1,8
84	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T4	Ninguna	2,6
85	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Ser	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T5	Ninguna	4,7
86	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Sar	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T14	Ninguna	0,4
87	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Ala	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	4,8
88	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Ddz-Acp	Ddz-Tyr(But)	Mitsunobu Reaction	Ddz-T9	Ninguna	18,8

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
89	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Ddz-Acp	Ddz-Trp(Boc)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	16,5
90	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Hfe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,5
91	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Ddz-Acp	Ddz-Lys(Boc)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	6,8
92	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Ddz-Acp	Ddz-Glu(OBut)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	9,1
93	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Ala	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	9,2
94	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-(D)Ala	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	21,8
95	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Alb	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	19,3
96	Estrategia de Tioéster	H	Bts-(D)Leu	Boc-Atp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	7,0
97	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	9,2
98	Estrategia de Tioéster	H	Bts-(D)Leu	Boc-Acp	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	15,3
99	Estrategia de Tioéster, lineal	Ac	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	No ciclación	10,4
100	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ala	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	10,4

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>Bas1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
101	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nlo	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	19,0
102	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Phe	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	15,8
103	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Lys	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	12,9
104	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Glu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	9,3
105	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ser	Boc-Acp	Bac-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	11,9
106	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T3	Ninguna	6,3
107	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T5	Ninguna	4,2
108	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T12	Ninguna	18,3
109	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T11	Ninguna	10,1
110	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Gly	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	2,9
111	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acc	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	3,0
112	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Gly	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	3,2
113	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	16,9
114	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T16	Ninguna	2,9
115	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boe-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T6	Ninguna	0,5
116	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Ddz-Acp	Ddz-Glu(Et)	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T8	Ninguna	11,8

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
117	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Abu	Boc-(D)NMeAla <sup>a</sup>	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	19,7
118	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	21,0
119	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Thr	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	12,2
120	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Thr(OMe)	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	17,5
121	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Acc	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	5,8
122	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Phe(2-Cl)	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	22,1
123	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Phe(3-Cl)	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	13,6
124	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Phe(4-Cl)	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	9,8
125	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Phe(4-F)	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	15,8

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarré	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
126	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Hfe	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	9,8
127	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Tyr(OMe)	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	14,5
128	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Bip	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	17,8
129	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Dip	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	11,0
130	Estrategia de Tioéster	H	Bts-1Nal	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	18,8
131	Estrategia de Tioéster	H	Bts-2Nal	Boc-acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	15,0
132	Estrategia de Tioéster	H	Bts-3Pal	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	17,0
133	Estrategia de Tioéster	H	Bts-4Pal	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	9,5
134	Estrategia de Tioéster	H	Bts-4-ThzAla	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	12,0
135	Estrategia de Tioéster	H	Bts-2-Thi	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	4,0
136	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Abu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	13,3
137	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	19,0
138	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	13,8

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	Hee1-R	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
139	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-hcLeu	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	18,4
140	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-hc(4O)Leu	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	16,7
141	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-(4O)Acp	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	15,7
142	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-(3-4)InAcq	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	17,0
143	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-hc(4S)Leu	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	16,1
144	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeVal	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	5,7
145	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-NMeVal	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	4,9
146	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-NMeNva	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	23,3
147	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeLeu	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	14,4

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
148	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-NMeLeu	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	25,4
149	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc(D)NMele	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	11,4
150	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-NMele	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	7,0
151	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Ddz-(D)Ser(But)	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T9	Ninguna	8,2
152	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Ddz-NMeSer(But)	Boc-(D)Phe	Reacción	Ddz-T9	Ninguna	22,1
153	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe(4-Cl)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	13,5
154	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe(4-F)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	14,4
155	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Hfe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	13,5
156	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Tyr(OMe)	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	132

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
157	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Bip	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	20,2
158	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Dip	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	11,3
159	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-2Nal	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	20,5
160	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-2Pal	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	2,8
161	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-3Pal	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	16,5
162	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-4Pal	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	16,7
163	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-4-ThzAla	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	10,0
164	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-2-Thi	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	12,5
165	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Abu	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	13,0
166	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Ile	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	11,1
167	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-alfa-Ile	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	15,3
168	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Acp	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	4,2

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>ββ1</sub> -R	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
169	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Hfe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	17,0
170	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)3Pal	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	14,5
171	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)4Pal	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	16,4
172	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-Abu	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	12,0
173	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Nva	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	16,8
174	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Val	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	13,9
175	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Ile	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	15,1
176	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Leu	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	9,4
177	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T11	Ninguna	93

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>ββ1</sub> -R	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarré	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
178	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T28	Ninguna	11,2
179	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T29	Ninguna	8,6
180	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T30	Ninguna	10,0
181	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> +T <sub>B7</sub>	Ninguna	49,5
182	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> +T <sub>B7</sub>	Hidrogenación	47,7
183	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> +T <sub>B7</sub>	Ninguna	59,0
184	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> +T <sub>B7</sub>	Hidrogenación	50,6
185	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> +T <sub>B6</sub>	Ninguna	12,4
186	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> +T <sub>B6</sub>	Ninguna	3,0

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
187	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> *T <sub>B3</sub>	Ninguna	30,9
188	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> *T <sub>B3</sub>	Ninguna	34,9
189	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> *T <sub>B3</sub>	Hidrogenación	24,0
190	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> *T <sub>B4</sub>	Hidrogenación	32,5
191	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> *T <sub>B4</sub>	Ninguna	32,2
192	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> *T <sub>B4</sub>	Hidrogenación	22,2
193	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> *T <sub>B1</sub>	Ninguna	47,7
194	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> *T <sub>B1</sub>	Hidrogenación	23,7
195	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A2</sub> *T <sub>B1</sub>	Ninguna	66,8

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
196	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T32(Boc)	Ninguna	13,0
197	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Ddz-T31(But)	Ninguna	10,6
199	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-Acc	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	16,0
200	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	14,7
201	Estrategia de Tioéster	Me	Bts-Nva	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Reacción de aminación reductora con formaldehído	32,4
202	Estrategia de Tioéster	Ac	Bts-Nva	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Aminación Reductora	Boc-T9	Acetilación	14,2

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%) <sup>*</sup>
203	Estrategia de Tioéster	Me	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Reacción de aminación reductora con formaldehído	7,7
204	Estrategia de Tioéster	Ac	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Acetilación	11,5
205	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Abu	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	19,9
206	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T34	Ninguna	26,2
207	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-hc(4N)Leu	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	<1
208	Estrategia de Tioéster	H	Bts-allo-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8		16,7
209	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)allo-Ile	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	8,6

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>ββ1</sub> -R	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
210	Estrategia de Tioéster	H	Bts-2Pal	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	1,1
211	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-hc(4N)Leu	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	<1
212	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-NMeAbu	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	1,2
213	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Ile	Boc-(D)4-Thz	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	1,0
214	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Dc	Fmoc(D)N MeAla	Fmoc(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>A1</sub> +T <sub>ES</sub>	Hidrogenación	14,9
215		<i>Aislado de la síntesis del compuesto</i>							
			151						
216	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Val	Boc-Acc	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	11,6
218	Estrategia de Tioéster	H	Bts-hcLeu	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T8	Ninguna	0,1
219	Ciclación ácido acético	H	Bts-His-(Mts)	Boc-Acp	Boc-Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T8	Ninguna	19,0

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje del macrociclo	H <sub>BB1-R</sub>	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Método de sujeción del amarre	Amarre	Reacción Adicional**	Rendimientos (%)*
220	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-Pro	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	15,0
221	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Nva	Boc-(D)Pro	Boc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	14,9
222	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc-Pro	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	11,7
223	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Leu	Boc(D)Pro	Boc-Phe	Reacción de Mitsunobu	Boc-T9	Ninguna	20,4
224	Estrategia de RCM	H	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)Hyp(But )	Fmoc-(D)Phe	Reacción de Mitsunobu	T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	Hidrogenación	8,2
225	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Pro	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	10,0
226	Estrategia de Tioéster	H	Bts-Pip	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Reacción de Aminación Reductora	Boc-T9	Ninguna	13,5
*Rendimiento global: basado en la carga de resina teórica, empezando a partir de resina ~500 mg									
** Reacciones adicionales llevadas a cabo posciclación, excepto en las que se indica lo contrario, para alcanzar el producto deseado									

La Tabla 1B presenta un resumen de la síntesis de los 122 compuestos representativos de la presente divulgación, y la Tabla 1C presenta la síntesis de unos 15 compuestos representativos adicionales. Para la Tabla 1B, la metodología de reacción empleada para la construcción de la molécula macrocíclica se indica en la columna 2 y lo relaciona con el esquema particular de la estrategia sintética. Las columnas 3-6 indican los bloques funcionales individuales empleados para cada compuesto, aminoácidos o amarre utilizando, o bien una nomenclatura estándar, o bien refiriéndose a designaciones de los bloques funcionales presentados en alguna parte de la presente solicitud.

5 La columna 7 indica el procedimiento usado para la sujeción del amarre. Los bloques funcionales están listados en el orden contrario en el que son añadidos con el fin de correlacionar el número del bloque funcional con la nomenclatura péptida estándar. La columna 8 indica si se aplicó una química de reacción adicional, como para

10 eliminar la protección auxiliar o para reducir un enlace doble (tal como se llevó a cabo con muchos productos intermedios de RCM). Todos los macrociclos de las Tablas 1B y 1C fueron purificados y cumplieron los criterios de aceptación. Los rendimientos (columnas 9-10) están o bien aislados o bien calculados basados en el análisis CLND.

Tabla 1B: Síntesis de compuestos representativos de la presente divulgación

Compuesto	Método de ensamble macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)*	Rendimiento (%)*
298	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	29,7	12
299	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-Cl)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	54,1	17
301	Estrategia de tioéster	Bts-Tyr(But)	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Ddz-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	36,5	10
303	Estrategia de tioéster	Bts-Val	Boc-(4)Acp	Boc-Phe	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	60	16
305	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)His(Mts)	Boc-T9	Aminación Reductora	Ninguna	110	31
306	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T11	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	51	8
307	Estrategia de RCM	Fmoc-Cpg	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe(4-F)	T <sub>42</sub> +T <sub>86</sub>	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	13,6	10
308	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	43,8	14
309	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	38,2	13
310	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(n)3-Thi	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	333	11
311	Estrategia de tioéster	Boc-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Tyr(3-IBu)	Boc-T9	Reacción de Aminación Reductora	Ninguna	18,6	5,1
312	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(2-F)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	42,9	14
313	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(3-F)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	38,2	13

(continuación)

Compuesto	Método de ensamble macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)*	Rendimiento (%)*
314	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(2,4-diCl)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	39,7	12
315	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(3,4-diCl)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	35,3	11
316	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(3,4-diF)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	40,7	13
317	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(3,5-diF)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	37,6	12
318	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(pentaF)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	36,1	11
319	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-Br)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	37,5	11
320	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-I)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	43,4	12
321	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-CN)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	34,5	11
322	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-CF <sub>3</sub> )	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	40,8	12
323	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(3,4-diOMe)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	27,3	8
324	Estrategia de éster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla) Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Trp	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	38,6	12
325	Estrategia de éster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-F)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	33,7	10
326	Estrategia de éster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Br)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	37,5	10
327	Estrategia de éster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3,5-diF)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	35,2	11
328	Estrategia de éster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-OMe)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	31,5	10

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)*	Rendimiento (%)*
329	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-CN)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	26,9	8
330	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3,4-diCl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	38,4	11
331	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3,4-diF)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	37	11
332	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-CF <sub>3</sub> )	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	30,6	9
333	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-3-Thi	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	49,6	18
334	Estrategia de tioéster	Bts-Acp	Boc-Alb	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	32	11
335	Estrategia de tioéster	Boc-Thr(OMe)	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T9	Reacción de Aminación Reductora	Ninguna	62,2	18
336	Estrategia de tioéster	Bts-Ser(OMe)	Boc-(D)	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	37,7	12
337	Estrategia de tioéster	Boc-Dap(Cbz)	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T9	Reacción de Aminación Reductora	Hidrogenólisis	67,5	7
338	Estrategia de tioéster	Bts-Dab(Boc)	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	60	20
339	Estrategia de tioéster	Bts-Om(Boc)	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	6,3	20
340	Estrategia de tioéster	Boc-Mel	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T9	Aminación Reductora	Ninguna	14,4	4
341	Estrategia de tioéster	Bts-3-Thi	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	48	14
342	Estrategia de tioéster	Bts-Phe(2-CN)	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	37,7	10
343	Estrategia de tioéster	Bts-Phe(2-OMe)	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	91,3	25

(continuación)

Compuesto	Método de ensamble macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)†	Rendimiento (%)†
344	Estrategia de tioéster	Bis-Ser(OMe)	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	22,1	7
345	Estrategia de tioéster	Bis-Ile	Boc-(4D)Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	48	13
346	Estrategia de tioéster	Bis-Cpg	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	52,1	16
347	Estrategia de tioéster	Bis-Ile	Boc-Acp	Boc-Ser(OBzl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	17,1	6
348	Estrategia de tioéster	Bis-Ile	Boc-Acp	Boc-Ser(OBzl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	104,4	33
349	Estrategia de tioéster	Bis-Alb	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	23,6	7
350	Estrategia de tioéster	Bis-Alb	Boc-Alb	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	44	15
351	Estrategia de tioéster	Bis-Acp	Boc-(D)Ala	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	39,1	13
352	Estrategia de tioéster	Bis-Acp	Boc-Ala	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	15,7	5
353	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-(D)NMeAla	Fmoc-(D)Phe(4-F)	T <sub>A1</sub> +T <sub>B4</sub>	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	47,8	25
354	Estrategia de tioéster	Bis-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T65	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	26,8	9
355	Estrategia de tioéster	Bis-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T70	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	36,8	12
356	Estrategia de tioéster	Bis-Cpg	Boc-InNMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T72	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	10	3
357	Estrategia de tioéster	Bis-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Dilz-T74(Boc)	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	41,8	11
358	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A1</sub> +T <sub>B4</sub>	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	26,1	26
359	Estrategia de tioéster	Bis-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T68	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	43,6	12
360	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A2</sub> +T <sub>B6</sub>	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	36,3	18
361	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A2</sub> +T <sub>B4</sub>	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	36,3	32

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)*	Rendimiento (%)*
362	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A2</sub> +T <sub>B1</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	59,4	57
363	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A2</sub> +T <sub>B7</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	41,8	44
364	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A2</sub> +T <sub>B7</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	49,1	51
365	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A1</sub> +T <sub>B10</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	31,2	35
366	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A1</sub> +T <sub>B7</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	33,3	37
367	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T33b	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	21,1	6
368	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	21,8	10
369	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	21,1	4
370	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A2</sub> +T <sub>B6</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	8,9	NA
371	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-Cl)	T <sub>A2</sub> +T <sub>B4</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	9,9	NA
372	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T69	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	30,9	10
373	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T71	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	34,9	11
374	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Diz-T73(Boc)	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	42,7	12
375	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Doc-T39	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	22,3	7
376	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T40	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	7,5	2
377	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T10	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	14,6	5
378	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)PHE(4-F)	Boc-T58	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	65,3	21
379	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T67	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	363	12

(continuación)

Compuesto	Método de ensamble macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)*	Rendimiento (%)*
380	Estrategia de tioéster	Btd-Ile	Boc-Acp	Hoc-Phe(3-Ci)	Boc-T66	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	16,5	5
381	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T65	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	22,5	7
382	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T70	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	24,5	7
383	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T69	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	25,1	7
384	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T71	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	21,9	6
385	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T11	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	23,3	7
386	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T39	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	12	4
387	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T68	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	17,1	5
388	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T67	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	30	9
389	Estrategia de tioéster	Bts-Cp8	Boc-(D) NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T68	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	16,1	5
390	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T18	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	28,7	10
391	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(3,4,5- trif)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	45,4	14
392	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T40	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	43	1
393	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T45	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	2,1	1
394	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T38	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	3,7	1
395	Estrategia de RCM	Fmoc-Ile	Fmoc-(4N)Acp	Fmoc-Phe(3-Ci)	T <sub>4N</sub> +T <sub>8</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	0,2	0,2
396	Estrategia de tioéster	Bts-Acp	Boc-(D)NMeAla	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	2,3	1
397	Estrategia de tioéster	Bts-Acp	NMeAla	Boc-Phe(3-Ci)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	1,4	0,4

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)*	Rendimiento (%)*
398	Estrategia de RCM	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	T <sub>22</sub> *T <sub>68</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	3,8	1
399	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-CI)	Boc-T33b	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	5,7	4
400	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T66	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	28,3	9
401	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	31,5	11
402	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Phe(3-CI)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	29,1	9
403	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	103	11
405	Estrategia de tioéster	Bts-Nva	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	38,8	12
406	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T75a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	45	13
407	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	138,5	16
408	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T75a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	146,2	21
409	Estrategia de tioéster	Bts-Val	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	125,7	19
410	Estrategia de RCM	Bts-Nva	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Boc-T75a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	36	11
415	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-CI)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	127,5	12
417	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-CI)	Boc-T69	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	45,6	13
430	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-CI)	Boc-T7&)	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	50,7	14
431	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	57,9	17
432	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-CI)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	141	13

(continuación)

Compuesto	Método de ensamblaje macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)*	Rendimiento (%)*
* Rendimiento global: basado en la carga de resina teórica empezando desde resina ~500 mg									
** Reacciones adicionales llevadas a cabo posciclación para alcanzar el producto deseado									

Tabla 1C: Síntesis de compuestos representativos de la presente divulgación

Compuesto	Método de ensamblaje macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)	Rendimiento (%)
435	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Boc-T75a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	29,7	9
436	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe	Boc-T76	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	37,8	11
437	Estrategia de tioéster	Bts-Acp	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	8,3	2
438	Estrategia de tioéster	Bts-Leu	Boc-Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T33a	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	51,2	5
439	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-(3/4O)Acp	Boc-Phe(3-Cl)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	5,9	2
440	Estrategia de RCM	Bts-Ile	Fmoc-(D)NMeSer(OBzl)	Fmoc-(D)Phe(4-F)	T <sub>A1</sub> H <sub>1</sub> T <sub>B2</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	2,7	2
441	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Ddz-Acp	Ddz-Phe(4-CO <sub>2</sub> tBu)	Ddz-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	9,8	3
442	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Ddz-Acp	Ddz-Ser(Bul)	Ddz-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	17,1	6
443	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Boc-Acp	Boc-Ser(OMe)	Boc-T8	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	19	7
444	Estrategia de tioéster	Boc-Leu	Boc-Acp	Boc-His(Mts)	Boc-T8	Reacción de Aminación Reductora	Ninguna	21	7
445	Estrategia de tioéster	Bts-Ile	Ddz-(D)NMeAla	Ddz-(D)Tyr(Bul)	Boc-T9	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	15,5	5
446	Estrategia de tioéster	Bts-Cpg	Boc-(D)NMeAla	Boc-(D)Phe(4-F)	Boc-T45	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	3,2	1

(continuación)

Compuesto	Método de ensambleaje macrocíclico	BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub>	BB <sub>3</sub>	Amarre	Sujeción del amarre	Reacción adicional**	Cantidad (mg)	Rendimiento (%)
447	Estrategia de RCM	Bis-Ile	Fmoc-Acp	Fmoc-Phe(3-C)	T <sub>A1</sub> <sup>+</sup> T <sub>B8</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	18,2	21
448	Estrategia de RCM	Bts-Nva	Fmoc-Sar	Fmoc-(DL)MePhe	T <sub>A1</sub> <sup>+</sup> T <sub>B2</sub>	Reacción de Mitsunobu	Hidrogenación	4,8	2
449	Estrategia de tioéster	Bis-Ile	Boc-Acp		Boc-177	Reacción de Mitsunobu	Ninguna	2,6	1
* Rendimiento global, basado en la carga de resina teórica empezando desde resina ~500 mg									
** Reacciones adicionales llevadas a cabo posciclación para alcanzar el producto deseado									

Las tablas que aparecen inmediatamente después presentan los datos analíticos obtenidos para los compuestos 1-197, 199-216, 218-230 (Tabla 2A), los compuestos 298, 299, 301, 303, 304-403, 405-410, 415, 417 y 430-432 (Tabla 2B) y los compuestos 435-449 (Tabla 2C), determinados por el análisis CL-EM de los productos purificados. Estos compuestos fueron examinados más a fondo por su habilidad de interactuar en el receptor de la ghrelina humana utilizando los procedimientos de prueba biológicos descritos a continuación.

5

**Tabla 2A: Caracterización analítica de los compuestos representativos de la presente invención**

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
1	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	508,7	509
2	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	508,7	509
3	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	494,6	495
4	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	508,7	509
5	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	508,7	509
6	C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	533,7	534
7	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	510,6	511
8	C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	546,7	547
9	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	534,7	535
10	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	494,6	495
11	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	492,6	493
12	C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	501,7	502
13	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	520,7	521
14	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	506,6	507
15	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	522,7	523
16	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	522,7	523
17	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	506,6	507
18	C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	544,7	545
19	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	506,6	507
20	C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	581,1	581
21	C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	581,1	581
22	C <sub>36</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	596,8	597
23	C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	557,1	557
24	C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	557,1	557
25	C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	557,1	557
26	C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> F	540,7	541
27	C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	552,7	553
28	C <sub>36</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	598,8	599
29	C <sub>36</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	598,8	599

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
30	C34H44N4O4	572,7	573
31	C34H44N4O4	572,7	573
32	C29H41N5O4	523,7	524
33	C27H39N5O4S	529,7	530
34	C28H40N4O4S	528,7	529
35	C31H44N4O4	536,7	537
36	C31H44N4O4	536,7	537
37	C31H42N4O3	518,7	519
38	C31H44N4O3	520,7	521
39	C29H38N4O4	506,6	507
40	C30H40N4O4	520,7	521
41	C31H44N4O4	536,7	537
42	C30H42N4O4	522,7	523
43	C31H44N4O4	536,7	537
44	C25H38N4O4	458,6	459
45	C28H40N4O6	528,6	529
46	C28H42N4O4	498,7	499
47	C29H44N4O4	512,7	513
48	C28H42N4O4	498,7	499
49	C22H34N4O4	418,5	419
50	C24H36N4O6	476,6	477
51	C21H32N4O4	404,5	405
52	C25H40N4O4	460,6	461
53	C24H39N5O4	461,6	462
54	C22H34N4O5	434,5	435
55	C28H38N4O4	494,6	495
56	C28H38N4O4	494,6	495
57	C28H38N4O4	494,6	495
58	C30H43N5O5	553,7	554
59	C28H38N4O4	494,6	495
60	C28H38N4O4	494,6	495
61	C27H36N4O4	480,6	481

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
62	C31H44N4O4	536,7	537
63	C31H44N4O4	536,7	537
64	C34H42N4O4	570,7	571
65	C34H42N4O4	570,7	571
66	C29H40N4O4	508,7	509
67	C31H42N4O4	534,7	535
68	C31H45N5O4	551,7	552
69	C31H45N5O4	551,7	552
70	C30H40N4O6	552,7	553
71	C30H40N4O6	552,7	553
72	C26H34N4O4	466,6	467
73	C28H36N4O6	524,6	525
74	C29H41N5O4	523,7	524
75	C32H38N4O4	542,7	543
76	C26H34N4O5	482,6	483
77	C31H36N4O3S	544,7	545
78	C23H34N4O4	430,5	431
79	C29H41N4O4	509,7	510
80	C25H33N4O4	453,6	454
81	C21H33N4O4	405,5	406
82	C23H33N4O3	413,5	414
83	C23H35N4O3	415,5	416
84	C25H33N4O3	437,6	438
85	C26H35N4O3	451,6	452
86	C22H30N5O3S	444,6	445
87	C26H40N4O4	472,6	473
88	C32H44N4OS	564,7	565
89	C34H45N5O4	587,8	588
90	C33H46N4O4	562,7	563
91	C29H47N5O4	529,7	530
92	C28H42N4O6	530,7	531
93	C29H40N4O4	508,7	509
94	C29H40N4O4	508,7	509

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
95	C30H42N4O4	522,7	523
96	C32H44N4O4	548,7	549
97	C32H44N4O4	548,7	549
98	C32H44N4O4	548,7	549
99	C34H49N5O5	607,8	608
100	C29H38N4O4	506,6	507
101	C32H44N4O4	548,7	549
102	C35H42N4O4	582,7	583
103	C32H45N5O4	563,7	564
104	C31H40N4O6	564,7	565
105	C29H38N4O5	522,6	523
106	C27H38N4O3	466,6	467
107	C30H40N4O3	504,7	505
108	C35H42N4O3S	598,8	599
109	C31H43N5O4	549,7	550
110	C25H39N4O4	459,6	460
111	C30H40N4O4	520,7	521
112	C28H37N4O4	493,6	494
113	C32H45N4O4	549,7	550
114	C27H41N4O3	469,6	470
115	C30H41N4O3	505,7	506
116	C30H44N4O6	556,7	557
117	C28H38N4O4	494,6	495
118	C30H42N4O4	522,7	523
119	C28H38N4O5	510,6	511
120	C29H40N4O5	524,7	525
121	C28H36N4O4	492,6	493
122	C35H39N4O4Cl	615,2	615
123	C35H39N4O4Cl	615,2	615
124	C35H39N4O4Cl	615,2	615
125	C35H39N4O4F	598,7	599
126	C36H42N4O4	594,7	595
127	C36H42N4O5	610,7	611

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
128	C41H44N4O4	656,8	657
129	C41H44N4O4	656,8	657
130	C39H42N4O4	630,8	631
131	C39H42N4O4	630,8	631
132	C34H39N5O4	581,7	582
133	C34H39N5O4	581,7	582
134	C32H37N5O4S	587,7	588
135	C33H38N4O4S	586,7	587
136	C30H38N4O4	518,6	519
137	C31H40N4O4	532,7	533
138	C32H42N4O4	546,7	547
139	C32H42N4O4	546,7	547
140	C31H40N4O5	548,7	549
141	C30H38N4O5	534,6	535
142	C35H40N4O4	580,7	581
143	C31H40N4O4S	564,7	565
144	C32H46N4O4	550,7	551
145	C32H46N4O4	550,7	551
146	C32H46N4O4	550,7	551
147	C33H48N4O4	564,8	565
148	C33H48N4O4	564,8	565
149	C33H48N4O4	564,8	565
150	C33H48N4O4	564,8	565
151	C29H40N4O5	524,7	525
152	C30H42N4O5	538,7	539
153	C32H41N4O4Cl	581,1	581
154	C32H41N4O4F	564,7	565
155	C33H44N4O4	560,7	561
156	C33H44N4O5	576,7	577
157	C38H46N4O4	622,8	623
158	C38H46N4O4	622,8	623
159	C36H44N4O4	596,8	597
160	C31H41N5O4	547,7	548

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
161	C31H41N5O4	547,7	548
162	C31H41N5O4	547,7	548
163	C29H39N5O4S	553,7	554
164	C30H40N4O4S	552,7	553
165	C27H40N4O4	484,6	485
166	C29H44N4O4	512,7	513
167	C29H44N4O4	1,0	2
168	C29H42N4O4	510,7	511
169	C31H44N4O4	536,7	537
170	C29H41N5O4	523,7	524
171	C29H41N5O4	523,7	524
172	C25H40N4O4	460,6	461
173	C26H42N4O4	474,6	475
174	C26H42N4O4	474,6	475
175	C27H44N4O4	488,7	489
176	C27H44N4O4	488,7	489
177	C29H41N5O4	523,7	524
178	C29H40N4O4	508,7	509
179	C30H42N4O3	506,7	507
180	C31H44N4O3	520,7	521
181	C26H40N4O3	456,6	457
182	C26H42N4O3	458,6	459
183	C27H42N4O3	470,6	471
184	C27H44N4O3	472,7	473
185	C25H38N4O4	458,6	459
186	C26H40N4O4	472,6	473
187	C30H40N4O3	504,7	505
188	C31H42N4O3	518,7	519
189	C31H44N4O3	520,7	521
190	C31H44N4O3	520,7	521
191	C32H44N4O3	532,7	533
192	C32H46N4O3	534,7	535
193	C30H40N4O3	504,7	505

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
194	C30H42N4O3	506,7	507
195	C31H42N4O3	518,7	519
196	C31H44N6O4	564,7	565
197	C31H42N4O6	566,7	567
199	C29H36N4O4	504,6	505
200	C31H40N4O4	532,7	533
201	C30H42N4O4	522,7	523
202	C31H42N4O5	550,7	551
203	C33H44N4O4	560,7	561
204	C34H44N4O5	588,7	589
205	C25H40N4O4	460,6	461
206	C31H46N6O5	582,7	583
207	C31H43N5O4	549,7	550
208	C32H42N4O4	546,7	547
209	C27H44N4O4	488,7	489
210	C34H39N5O4	581,7	582
211	C31H41N5O4	547,7	548
212	C31H44N4O4	536,7	537
213	C30H40N4O4S	552,7	553
214	C30H42N4O3	506,7	507
215	C33H48N4O5	580,8	581
216	C29H38N4O4	506,6	507
218	C33H42N4O4	558,7	559
219	C32H38N6O4	570,7	571
220	C30H40N4O4	520,7	521
221	C30H40N4O4	520,7	521
222	C31H42N4O4	534,7	535
223	C31H42N4O4	534,7	535
224	C31H42N4O5	550,7	551
225	C29H38N4O4	506,6	507
226	C30H40N4O4	520,7	521
227	C30H40N4O4	520,7	521
228	C30H40N4O4	520,7	521

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
229	C31H42N4O4	534,7	535
230	C31H42N4O4	534,7	535
<b>Notas</b>			
1. Las fórmulas y los pesos moleculares se calculan automáticamente a partir de la estructura a través del software ActivityBase (IDBS, Guildford, Surrey, Reino Unido).			
2. El M+H obtenido del análisis CL-EM usando procedimientos estándar.			
3. Todos los análisis llevados a cabo sobre material tras su purificación preparatoria por los procedimientos descritos a continuación.			

Tabla 2B: Caracterización analítica de los compuestos representativos de la presente invención

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H)+] encontrada
298	C30H39N4O4F	538,7	539
299	C29H37N4O4Cl	541,1	541
301	C35H39N4O5Cl	631,2	631
303	C30H38N4O5	534,6	535
305	C27H40N6O4	512,6	513
306	C28H36N5O4F	525,6	526
307	C25H35N4O4F	474,6	475
308	C29H35N4O4Cl	539,1	539
309	C29H37N4O4F	524,6	525
310	C27H36N4O4S	512,7	513
311	C33H46N4O5	578,7	579
312	C29H37N4O4F	524,6	525
313	C29H37N4O4F	524,6	525
314	C29H36N4O4Cl2	575,5	575
315	C29H36N4O4Cl2	575,5	575
316	C29H36N4O4F2	542,6	543
317	C29H36N4O4F2	542,6	543
318	C29H33N4O4F5	596,6	597
319	C29H37N4O4Br	585,5	585
320	C29H37N4O4I	632,5	633
321	C30H37N5O4	531,6	532

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H) <sup>+</sup> ] encontrada
322	C30H37N4O4F3	574,6	575
323	C31H42N4O6	566,7	567
324	C31H39N5O4	545,7	546
325	C32H41N4O4F	564,7	565
326	C32H41N4O4Br	625,6	625
327	C32H40N4O4F2	582,7	583
328	C33H44N4O5	576,7	577
329	C33H41N5O4	571,7	572
330	C32H40N4O4Cl2	615,6	616
331	C32H40N4O4F2	582,7	583
332	C33H41N4O4F3	614,7	615
333	C30H40N4O4S	552,7	553
334	C30H37N4O4Cl	553,1	553
335	C29H39N4O5F	542,6	543
336	C28H37N4O5F	528,6	529
337	C27H36N5O4F	513,6	514
338	C28H38N5O4F	527,6	528
339	C29H40N5O4F	541,7	542
340	C29H39N4O4FS	558,7	559
341	C33H37N4O4SCl	621,2	621
342	C36H38N5O4Cl	640,2	640
343	C36H41N4O5Cl	645,2	645
344	C30H37N4O5Cl	569,1	569
345	C31H39N4O5Cl	583,1	583
346	C31H37N4O4Cl	565,1	565
347	C33H44N4O5	576,7	577
348	C31H42N4O5	550,7	551
349	C30H37N4O4Cl	553,1	553
350	C28H35N4O4Cl	527,1	527
351	C29H35N4O4Cl	539,1	539
352	C29H35N4O4Cl	539,1	539
353	C31H41N4O3F	536,7	537
354	C29H33N4O4F	520,6	521

## ES 2 646 887 T3

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H) <sup>+</sup> ] encontrada
355	C29H36N4O4F2	542,6	543
356	C30H36N4O4F4	592,6	593
357	C30H40N5O6FS	617,7	618
358	C33H43N4O3Cl	579,2	579
359	C34H47N4O4Cl	611,2	611
360	C28H41N4O4Cl	533,1	533
361	C34H43N4O3Cl	593,2	593
362	C33H45N4O3Cl	581,2	581
363	C29H45N4O3Cl	533,1	533
364	C29H43N4O3Cl	531,1	531
365	C27H41N4O3Cl	505,1	505
366	C28H43N4O3Cl	519,1	519
367	C30H39N4O4F	538,7	539
368	C33H45N4O4Cl	597,2	597
369	C32H43N4O4Cl	583,2	583
370	C28H43N4O4Cl	535,1	535
371	C34H47N4O3Cl	595,2	595
372	C29H36N4O4F2	542,6	543
373	C29H36N4O4FCl	559,1	559
374	C30H40N5O6FS	617,7	618
375	C30H39N4O4F	538,7	539
376	C30H39N4O4F	538,7	539
377	C28H35N4O5F	526,6	527
378	C31H41N4O4F	552,7	553
379	C30H37N4O4F	536,6	537
380	C32H41N4O4Cl	581,1	581
381	C32H39N4O4Cl	579,1	579
382	C32H42N4O4FCl	601,2	601
383	C32H42N4O4FCl	601,2	601
384	C32H42N4O4Cl2	617,6	617
385	C31H42N5O4Cl	584,1	584
386	C33H45N4O4Cl	597,2	597
387	C33H43N4O4Cl	595,2	595

(continuación)

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H) <sup>+</sup> ] encontrada
388	C33H43N4O4Cl	595,2	595
389	C30H37N4O4F	536,6	537
390	C26H40N5O3Cl	506,1	506
391	C29H35N4O4F3	560,6	561
392	C33H45N4O4Cl	597,2	597
393	C27H41N4O5Cl	537,1	537
394	C30H39N4O4F	538,7	539
395	C31H42N5O4Cl	584,1	584
396	C30H37N4O4Cl	553,1	553
397	C30H37N4O4Cl	553,1	553
398	C25H37N4O4F	476,6	477
399	C33H45N4O4Cl	597,2	597
400	C29H35N4O4F	522,6	523
401	C29H35N4O4F	522,6	523
402	C32H41N4O4Cl	581,1	581
403	C30H40N4O4	520,7	521
405	C30H41N4O4F	540,7	541
406	C30H38N4O4F2	556,6	557
407	C31H43N4O4F	554,7	555
408	C31H42N4O4F2	572,7	573
409	C30H41N4O4F	540,7	541
410	C30H42N4O4	522,7	523
415	C30H39N4O4Cl	555,1	555
417	C29H36N4O4FCl	559,1	559
430	C30H38N4O4FCl	573,1	573
431	C31H44N4O4	536,7	537
432	C31H43N4O4Cl	571,2	571
<b>Notas</b>			
1. Las fórmulas y los pesos moleculares se calculan automáticamente a partir de la estructura a través del software ActivityBase (IDBS, Guildford, Surrey, Reino Unido).			
2. El M+H obtenido del análisis CL-EM usando procedimientos estándar.			
3. Todos los análisis llevados a cabo sobre material tras su purificación preparatoria por los procedimientos descritos a continuación.			

Tabla 2C. Caracterización analítica de los compuestos representativos de la presente invención

Compuesto	Fórmula Molecular	PM calc. (g/mol)	EM [(M+H) <sup>+</sup> ] encontrada
435	C30H39N4O4F	538,7	539
436	C31H40N4O4	532,7	533
437	C32H39N4O4Cl	579,1	579
438	C33H45N4O4Cl	597,2	597
439	C32H39N4O5Cl	595,1	595
440	C37H47N4O5F	646,8	647
441	C33H42N4O6	590,7	591
442	C26H38N4O5	486,6	487
443	C27H40N4O5	500,6	501
444	C29H40N6O4	536,7	537
445	C30H42N4O5	538,7	539
446	C24H35N4O5F	478,6	479
447	C26H39N4O3Cl	491,1	492
448	C29H40N4O4	508,7	509
449	C31H42N5O4Cl	584,1	584
<b>Notas</b>			
1. Las fórmulas y los pesos moleculares se calculan automáticamente a partir de la estructura a través del software ActivityBase (IDBS, Guildford, Surrey, Reino Unido).			
2. El M+H obtenido del análisis CL-EM usando procedimientos estándar.			
3. Todos los análisis llevados a cabo sobre material tras su purificación preparatoria por los procedimientos descritos a continuación.			

**D. Determinación de pureza quiral**

5 Se emplearon procedimientos generales para la determinación HPLC de la pureza estereoisomérica según las técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia y se optimizaron aún más para los compuestos de la presente divulgación.

Procedimiento quiral A: Grad35A-05 (columna: Chiralcel AS-RH, 0,46 cm x 15 cm):

1. Meseta isocrática de 40 min a 35 % ACN, 65 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
2. Gradiente 5 min a 70 % ACN, 30 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
- 10 3. Meseta isocrática de 10 min a 70 % ACN, 30 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
4. Gradiente 5 min a 35 % ACN, 65 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
5. Meseta isocrática de 10 min a 35 % ACN, 65 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
6. Caudal: 0,5 ml/min
7. Temperatura de columna: temperatura ambiente
- 15 8. Temperatura de muestra: temperatura ambiente

Procedimiento quiral B: Grad40A-05 (columna: Chiralcel OD-RH, 0,46 cm x 15 cm):

1. Meseta isocrática de 40 min a 40 % ACN, 60 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
2. Gradiente 5 min a 70 % ACN, 30 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
- 20 3. Meseta isocrática de 10 min a 70 % ACN, 30 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
4. Gradiente 5 min a 40 % ACN, 60 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.
5. Meseta isocrática de 10 min a 40 % ACN, 60 % de una solución de 50 mM de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O.

6. Caudal: 0,5 ml/min
7. Temperatura de la columna: temperatura ambiente
8. Temperatura de la muestra: temperatura ambiente

Procedimiento quiral C: Grad 55A-05 (columna: Chiralcel OD-RH, 0,46 cm x 15 cm):

- 5
  1. 40 min isocrático 55 %/45 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  2. 5 min gradiente a 70 %/30 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  3. 10 min isocrático 70 %/30 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  4. 5 min gradiente a 55 %/44 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  5. 10 min isocrático 55 %/45 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
- 10
  6. Caudal: 0,5 ml/min
  7. Temperatura de la columna: temperatura ambiente
  8. Temperatura de la muestra: temperatura ambiente

Procedimiento quiral D: Grad Iso100B 05 (columna: Chiralcel OD-RH, 0,46 cm x 15 cm):

- 15
  1. 40 min isocrático 27 %/73 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  2. 5 min gradiente a 70 %/30 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  3. 10 min isocrático 70 %/30 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  4. 5 min gradiente a 27 %/73 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
  5. 10 min isocrático 27 %/73 % de ACN/ 50 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O
- 20
  6. Caudal: 0,5 ml/min
  7. Temperatura de la columna: temperatura ambiente
  8. Temperatura de la muestra: temperatura ambiente

### 3. Procedimientos biológicos

Los compuestos de la presente divulgación fueron evaluados por su habilidad para interactuar en el receptor de ghrelina humana utilizando un ensayo de unión competitiva del radioligando, un ensayo de fluorescencia o un ensayo funcional Aequorina tal como se describe a continuación. Tales procedimientos pueden llevarse a cabo de una forma de alta capacidad para permitir la evaluación simultánea de muchos compuestos.

Se conocen procedimientos de ensayo específicos para los receptores de GHS humanos (GHS-R1a), porcinos y de rata (Patente de los Estados Unidos n.º 6.242.199, Solicitud Internacional n.º WO 97/21730 y 97/22004), así como el receptor de GHS canino (Patente de los Estados Unidos n.º 6.645.726), y su uso para la identificación general de agonistas y antagonistas de los mismos.

A continuación, también se describen unos procedimientos apropiados para determinar la actividad funcional de los compuestos de la presente divulgación que interactúan en el receptor de ghrelina humana.

#### A. Ensayo de unión competitiva del radioligando (Receptor de ghrelina)

El ensayo de unión competitiva en el receptor secretagogo de hormona de crecimiento (hGHS-R1a) humano se llevó a cabo de manera análoga a los ensayos descritos en la bibliografía (Bednarek MA y col. "Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a", *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4370-4376; Palucki, B.L. y col. "Spiro(indoline-3,4'-piperidine) growth hormone secretagogues as ghrelin mimetics", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 11, 1955-1957).

#### Materiales

Las membranas (GHS-R/HEK 293) se prepararon a partir de células HEK-293 transfectadas de manera estable con el receptor de ghrelina humano (hGHS-R1a). Estas membranas las proporcionó PerkinElmer BioSignal (n.º RBHGSM, lote n.º 1887) y fueron utilizadas en una cantidad de 0,71 µg/punto de ensayo.

- 45
  1. [<sup>125</sup>I]-Ghrelina (PerkinElmer, n.º NEX-388); concentración final: 0,0070-0,0085 nM
  2. Ghrelina (Bachem, n.º H-4864); concentración final: 1 µM
  3. Placas de cultivo multipantalla -GF/C (Millipore, n.º MAHFC1H60)
  4. Placa tituladora profunda de polipropileno (Beckman Coulter, n.º 267006)
  5. TopSeal-A (PerkinElmer, n.º 6005185)
  6. Sello inferior (Millipore, n.º MATAH0P00)
  7. MicroScint-0 (PerkinElmer, n.º 6013611)
- 50
  8. Solución reguladora de unión: 25 mM Hepes (pH 7,4), 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 mM EDTA, 0,4 % BSA

#### Volúmenes de ensayo

Los experimentos de competencia fueron llevados a cabo en un formato de ensayo de filtración de 300 µl.

1. 220 µl de membranas diluidas en la solución reguladora de unión.

2. 40 µl del compuesto diluido en la solución reguladora de unión.
3. 40 µl de radioligando ( $[^{125}\text{I}]$ -Ghrelin) diluido en la solución reguladora de unión. Concentraciones de la prueba final (N =1) para los compuestos de la presente divulgación: 10, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01, 0,005, 0,002, 0,001 µM.

## 5 Tratamiento de los compuestos

Los compuestos fueron proporcionados congelados en hielo seco en una concentración de existencias de 10 mM diluido en 100 % DMSO y almacenados a -80 °C hasta el día de la prueba. El día de la prueba se dejó que los compuestos se descongelaran a temperatura ambiente durante toda la noche y después se diluyeron en la solución reguladora de unión según las concentraciones de prueba deseadas. Bajo estas condiciones, la concentración DMSO máxima final en el ensayo fue del 0,1 %.

### Protocolo del ensayo

En placas de pocillo profundo, se combinaron 220 µl de membranas de células diluidas (concentración final: 0,71 µg/pocillo) con 40 µl de cualquier solución reguladora de unión (unión total, N = 5), 1 µM de ghrelina (unión no específica, N = 3) o la concentración apropiada del compuesto de la prueba (N = 2 para cada concentración de la prueba). La reacción se inició con la adición de 40 µl de  $[^{125}\text{I}]$ -ghrelina (concentración final de 0,0070 – 0,0085 nM) en cada pocillo. Las placas se sellaron con TopSeal-A, se agitaron ligeramente y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción fue detenida filtrando las muestras a través de placas de cultivo multipantalla (puestas a remojo previamente en 0,5 % polietilenimina) empleando un Tomtec Harvester, se lavó 9 veces con 500 µl de 50 mM Tris-HCl (pH 7,4, 4 °C) frío, y después las placas se secaron al aire en una campana de extracción durante 30 min. Se aplicó un sello inferior a las placas antes de añadir 25 µl de MicroScint-0 a cada pocillo. Después se sellaron las placas con TopSeal-A y se contó durante 30 s por pocillo en un contador de centelleo y luminiscencia de microplacas TopCount (PerkinElmer) usando un tiempo de retardo de 60 s. Los resultados se expresaron en forma de cuentas por minuto (cpm).

GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) analizó los datos usando un análisis de regresión no lineal de pendiente. Los valores  $K_i$  se calcularon empleando un valor  $K_d$  de 0,01 nM para  $[^{125}\text{I}]$ -ghrelina (determinada previamente durante la caracterización de la membrana). Los valores se calcularon usando la siguiente fórmula:

$$D_{\max} = 1 - \frac{\text{prueba de concentración con desplazamiento máximo} - \text{vínculo no específico}}{\text{vínculo total} - \text{vínculo no específico}} \times 100$$

en la que el vínculo total y el no específico representa las cuentas por minuto obtenidas en ausencia o presencia de 1 µM ghrelina, respectivamente.

La actividad de enlace en el receptor de ghrelina para los compuestos representativos de la presente divulgación se muestra A continuación, en las Tablas 3A a 3D. Las estructuras de los compuestos para las Tablas 3A, 3B y 3D se presentan con los diversos grupos tal como se define para la estructura general de la fórmula I. Para las tablas 3B y 3D, en todas las entradas, m, n y pág. son 0; X, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> es cada una NH. Para la Tabla 3B, R<sub>1</sub> es H para todas las entradas. Los amarres (T) se ilustran con la vinculación a X y Z<sub>2</sub> tal como se indica. Los compuestos mismos se muestran para la Tabla 3C. La Figura 4 muestra las curvas de unión competitiva de los compuestos representativos 1, 2, 3, 4 y 25.

Tabla 3A: actividad de vínculo en el receptor de ghrelina humano para los compuestos de la invención

Cmp. X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>4</sub>	n	Z <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>i</sub> (nM)
1	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H		H	0		B
2	N-H	H	0		H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0		C
3	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H		H	0		C
4	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	N-H		H	0		B
5	N-H	H	0		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H		H	0		C
6	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H		H	0		C
7	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H		H	0		C
8	N-H	H	0		H		H	0	N-H	H		0		B
9	N-H	H	0		H		H	0	N-H	H		0		C
10	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H		H	0		B
11	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H		H	0		B
12	N-H		0	H	H	H		0	N-H	H		0		C
13	N-H		0	H	H	H		0	N-H	H		0		C
14	N-H	H	0		H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	H		0		C
15	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0		A
16	N-H	H	0		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0		A

(continuación)

Comp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>4</sub>	Z <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	P	Z <sub>3</sub>	T	K <sub>1</sub> (mM)
17	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H		H	0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		A
18	N-H				0	H				0 NH	H		0	0 NH		B
19a	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H	H		0 NH	H	CH <sub>3</sub>	0	0 NH		A
19b		<i>Diastereómero</i>														C
20	N-H	H			0	H				0 NH	H		0	0 NH		A
21	N-H	H			0	H				0 NH	H		0	0 NH		A
22	N-H	H			0	H				0 NH	H		0	0 NH		B
23	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H			0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		A
24	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H			0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		A
25	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H			0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		A
26	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H			0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		A
27	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H			0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		A
28	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H			0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		B
29	N-H	H			0	CH <sub>3</sub>	H			0 NH		CH <sub>3</sub>	0	0 NH		B

(continuación)

Cmp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Z <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	T	K <sub>1</sub> (mM)
30	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	fluorenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	A
31	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	fluorenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	A
32	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B
33	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	indolyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	C
34	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	indolyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B
35	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B
36	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B
37a	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B
37b		Diastereómero															B
38	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B
39	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	H	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B
40	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	A
41	N-H	H	isopropyl	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	phenyl	H	0	N-H	H	0	fluorenyl	B

(continuación)

Comp. X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>4</sub>	Z <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>1</sub> (nm)
42	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H		H		0	0 N-H		A
43	N-H	H		0	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H		H		0	0 N-H		B
44	N-H	H		0	H				0 N-H		H		0	0 N-H		G
45	N-H	H		0	H				0 N-H		H		0	0 N-H		G
46	N-H	H		0	H				0 N-H		H		0	0 N-H		G
47	N-H	H		0	H				0 N-H		H		0	0 N-H		C
48	N-H	H		0	H				0 N-H		H		0	0 N-H		G
49	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H		CH <sub>3</sub>		0	0 N-H		G
50	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H				0	0 N-H		G
51	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H		H		0	0 N-H		G
52	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H				0	0 N-H		C
53	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H				0	0 N-H		G
54	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H				0	0 N-H		G
55	N-H		H	0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H				0	0 N-H		D
56	N-H		H	0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H		H		0	0 N-H		G
57	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	0 N-H		H		0	0 N-H		C

(continuación)

Cmp. X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	Z <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>1</sub> (mM)
58	N-H Ac	H	0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		G
59	N-H	H	0	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		D
60	N-H	H	0	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		C
61	N-H	H	0	H	H	H	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		C
62	N-H	H	0	H	H	H	H		0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		D
63	N-H	H	0	H		H	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		G
64	N-H	H	0	H	H	H			0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		G
65	N-H	H	0	H			H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		D
66	N-H	H	0	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		C
67	N-H	H	0	H					0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		C
68	N-H	H	0	H	H	H			0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		D
69	N-H	H	0	H	H	H	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		G
70	N-H	H	0	H	H	H			0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		G
71	N-H	H	0	H	H	H	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		G
72	N-H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		D
73	N-H	H	0		H	H	H	H	0 N-H		H	0 N-H	0 N-H		G

(continuación)

Cmp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>i</sub> (nM)
74	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		D
75	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		C
76	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
77	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		C
78	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
79	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	0 N-H	0 N-H		C
80	N-H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
81	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
82	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
83	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
84	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		D
85	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
86	N-H	H	-	CH <sub>3</sub>	H	H	0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	H		H	0 N-H	0 N-H		G
87	N-H	H	-	H	H	H	0 N-H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0 N-H	0 N-H		G
88	N-H	H	-	H	H	H	0 N-H	H	H	H	H		0 N-H	0 N-H		D

(continuación)

Comp. X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>4</sub>	n	Z <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	P	Z <sub>3</sub>	T	K <sub>4</sub> (nm)
89	H		0	H				0	NH	H		0	NH		D
90	H		0	H				0	NH	H		0	NH		D
91	H		0	H				0	NH	H		0	NH		G
92	H		0	H				0	NH	H		0	NH		G
93	H		0	H	H	H	CH <sub>3</sub>	0	NH	H		0	NH		D
94	H		0	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	NH	H		0	NH		D
95	H		0	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	NH	H		0	NH		D
96		H	0	H				0	NH	H		0	NH		G
97	H		0	H				0	NH		H	0	NH		C
98		H	0	H				0	NH		H	0	NH		G
99	H		0	H				0	NH	H		0	NH		G
100	H	CH <sub>3</sub>	0	H				0	NH	H		0	NH		C
101	H		0	H				0	NH	H		0	NH		C
102	H		0	H				0	NH	H		0	NH		C
103	H		0	H				0	NH	H		0	NH		G

(continuación)

Cmp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	n	Z <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>d</sub> (nM)
104	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		G
105	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		C
106	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		G
107	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		G
108	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		D
109	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		D
110	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		G
111	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		C
112	N-H	H	H	0	H			0	NH	H				0	NH		D
113	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		C
114	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		G
115	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		G
116	N-H	H		0	H			0	NH	H				0	NH		D
117	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	NH		H		H	0	NH		B

(continuación)

Comp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>4</sub>	n	Z <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	p	Z <sub>1</sub>	T	K <sub>i</sub> (nM)
118	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H				H	0 N-H	0 N-H		B
119	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H				H	0 N-H	0 N-H		C
120	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H				H	0 N-H	0 N-H		B
121	N-H			0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H				H	0 N-H	0 N-H		G
122	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		C	
123	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		C	
124	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		D	
125	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		G	
126	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		C	
127	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		C	
128	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		G	
129	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		G	
130	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		D	
131	N-H	H		0	H		H		0 N-H			H	0 N-H	0 N-H		C	

(continuación)

Cmp.	X	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	n	Z <sub>1</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>1</sub> (mM)
132	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		F
133	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		F
134	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		C
135	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		C
136a	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		B
136b		<i>Diastereómero</i>															C
137	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		B
138	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		B
139	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		C
140	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		C
141	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		C
142	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		C
143	N-H	H		H	0			H	0 N-H	H				0 N-H	0 N-H		C
144	N-H	H		H	0			H	0 N-H				0 N-H	0 N-H		C	

(continuación)

Comp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>4</sub>	n	Z <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>1</sub> (mM)
145a	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H		0	NH		H	H	0	NH		C
145b		<i>Diastereómero</i>															F
146a	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H	H		0	NH		H	H	0	NH		F
146b		<i>Diastereómero</i>															F
147	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>			H	0	NH		H		0	NH		F
148	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H			0	NH		H		0	NH		F
149	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>			H	0	NH		H		0	NH		D
150a	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H			0	NH		H		0	NH		C
150b		<i>Diastereómero</i>															G
151	N-H	H		0	H			H	0	NH		H		0	NH		F
152a	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H			0	NH		H		0	NH		C
152b	N-H	<i>Diastereómero</i>															C
153	N-H	H		0	H				0	NH	H			0	NH		B
154	N-H	H		0	H				0	NH	H			0	NH		B
155	N-H	H		0	H				0	NH	H			0	NH		E
156	N-H	H		0	H				0	NH	H			0	NH		B

(continuación)

Comp. X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	Z <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	n	Z <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	P	Z <sub>3</sub>	T	K <sub>i</sub> (nM)
157	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			C
158	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			F
159	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			B
160a	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			F
160b	Diastereómero															P
161a	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			F
161b	Diastereómero															P
162a	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			D
162b	Diastereómero															G
163	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			G
164	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			C
165	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			G
166	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			G
167	H		0	H			0 N-H	H		0 N-H	0 N-H		0			G

(continuación)

Comp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>i</sub> (μM)
168	N-H	H		0	H			0 N-H			0 N-H			C
169	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			B
170	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			B
171	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			B
172	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			G
173	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			C
174	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			C
175	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			C
176	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			B
177	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			B
178	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			C
179	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			C
180	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			C
181	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			G
182a	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H	CH <sub>3</sub>	H	0 N-H			G

(continuación)

Cmp. X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>1</sub> (aM)
182b	Diastereómero															G
183	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			G
184	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C
184	Diastereómero															C
185	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C
186	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C
187	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C
188	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			F
189a	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C
189b	Diastereómero															C
190	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			B
191	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C
192	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			B
193	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C
194a	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0 N-H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		0 N-H	0 N-H			C

(continuación)

Cmp. X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>4</sub>	n	Z <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	P	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>1</sub> (nM)
194b	Diastereómero														C
195	N-H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0	N-H		B
196	N-H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0	N-H		G
197	N-H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0	N-H		C
199	N-H	H	0	H				0	N-H	H		0	N-H		C
200	N-H	H	0	H				0	N-H	H		0	N-H		B
201	N-Me	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0	N-H		C
202	N-Ac	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0	N-H		G
203	N-Me	H	0	H				0	N-H	H		0	N-H		D
204	N-Ac	H	0	H				0	N-H	H		0	N-H		G
205	N-H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0	N-H		G
206	N-H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H		H	0	N-H		G
207	N-H	H	0	H				0	N-H	H		0	N-H		G
208a	N-H	H	0	H				0	N-H	H		0	N-H		B

(continuación)

Cmp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>15</sub>	R <sub>16</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	T	K <sub>i</sub> (nM)
208b		Diastereómero																B
209	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		C
210	N-H	H		0	H		H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		F
211	N-H	H		0	H		H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		F
212	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	H		0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		C
213	N-H	H		0	H		H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		F
214	N-H	H		0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		C
215	N-H	H		0	H		H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		D
216	N-H	H		0	H		H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		D
218	N-H			0	H		H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		B
219	N-H	H		0	H		H	0	N-H	H		H	0	N-H	0	N-H		C

Actividad de vínculo usando método estándar, expresado así: A = 0.1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 0.1-1.0 μM; D = 1-10 μM; E > 500 nM (la concentración más alta probada); F > 1 μM (la concentración más alta probada); G > 10 μM (o sin actividad en la concentración más alta probada)

Tabla 3B: actividad de vínculo en el receptor de ghrelina humano para los compuestos representativos de la invención

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>15</sub>	R <sub>16</sub>	R <sub>17</sub>	R <sub>18</sub>	R <sub>19</sub>	R <sub>20</sub>	R <sub>21</sub>	R <sub>22</sub>	R <sub>23</sub>	R <sub>24</sub>	R <sub>25</sub>	R <sub>26</sub>	R <sub>27</sub>	R <sub>28</sub>	R <sub>29</sub>	R <sub>30</sub>	R <sub>31</sub>	R <sub>32</sub>	R <sub>33</sub>	R <sub>34</sub>	R <sub>35</sub>	R <sub>36</sub>	R <sub>37</sub>	R <sub>38</sub>	R <sub>39</sub>	R <sub>40</sub>	R <sub>41</sub>	R <sub>42</sub>	R <sub>43</sub>	R <sub>44</sub>	R <sub>45</sub>	R <sub>46</sub>	R <sub>47</sub>	R <sub>48</sub>	R <sub>49</sub>	R <sub>50</sub>	R <sub>51</sub>	R <sub>52</sub>	R <sub>53</sub>	R <sub>54</sub>	R <sub>55</sub>	R <sub>56</sub>	R <sub>57</sub>	R <sub>58</sub>	R <sub>59</sub>	R <sub>60</sub>	R <sub>61</sub>	R <sub>62</sub>	R <sub>63</sub>	R <sub>64</sub>	R <sub>65</sub>	R <sub>66</sub>	R <sub>67</sub>	R <sub>68</sub>	R <sub>69</sub>	R <sub>70</sub>	R <sub>71</sub>	R <sub>72</sub>	R <sub>73</sub>	R <sub>74</sub>	R <sub>75</sub>	R <sub>76</sub>	R <sub>77</sub>	R <sub>78</sub>	R <sub>79</sub>	R <sub>80</sub>	R <sub>81</sub>	R <sub>82</sub>	R <sub>83</sub>	R <sub>84</sub>	R <sub>85</sub>	R <sub>86</sub>	R <sub>87</sub>	R <sub>88</sub>	R <sub>89</sub>	R <sub>90</sub>	R <sub>91</sub>	R <sub>92</sub>	R <sub>93</sub>	R <sub>94</sub>	R <sub>95</sub>	R <sub>96</sub>	R <sub>97</sub>	R <sub>98</sub>	R <sub>99</sub>	R <sub>100</sub>	R <sub>101</sub>	R <sub>102</sub>	R <sub>103</sub>	R <sub>104</sub>	R <sub>105</sub>	R <sub>106</sub>	R <sub>107</sub>	R <sub>108</sub>	R <sub>109</sub>	R <sub>110</sub>	R <sub>111</sub>	R <sub>112</sub>	R <sub>113</sub>	R <sub>114</sub>	R <sub>115</sub>	R <sub>116</sub>	R <sub>117</sub>	R <sub>118</sub>	R <sub>119</sub>	R <sub>120</sub>	R <sub>121</sub>	R <sub>122</sub>	R <sub>123</sub>	R <sub>124</sub>	R <sub>125</sub>	R <sub>126</sub>	R <sub>127</sub>	R <sub>128</sub>	R <sub>129</sub>	R <sub>130</sub>	R <sub>131</sub>	R <sub>132</sub>	R <sub>133</sub>	R <sub>134</sub>	R <sub>135</sub>	R <sub>136</sub>	R <sub>137</sub>	R <sub>138</sub>	R <sub>139</sub>	R <sub>140</sub>	R <sub>141</sub>	R <sub>142</sub>	R <sub>143</sub>	R <sub>144</sub>	R <sub>145</sub>	R <sub>146</sub>	R <sub>147</sub>	R <sub>148</sub>	R <sub>149</sub>	R <sub>150</sub>	R <sub>151</sub>	R <sub>152</sub>	R <sub>153</sub>	R <sub>154</sub>	R <sub>155</sub>	R <sub>156</sub>	R <sub>157</sub>	R <sub>158</sub>	R <sub>159</sub>	R <sub>160</sub>	R <sub>161</sub>	R <sub>162</sub>	R <sub>163</sub>	R <sub>164</sub>	R <sub>165</sub>	R <sub>166</sub>	R <sub>167</sub>	R <sub>168</sub>	R <sub>169</sub>	R <sub>170</sub>	R <sub>171</sub>	R <sub>172</sub>	R <sub>173</sub>	R <sub>174</sub>	R <sub>175</sub>	R <sub>176</sub>	R <sub>177</sub>	R <sub>178</sub>	R <sub>179</sub>	R <sub>180</sub>	R <sub>181</sub>	R <sub>182</sub>	R <sub>183</sub>	R <sub>184</sub>	R <sub>185</sub>	R <sub>186</sub>	R <sub>187</sub>	R <sub>188</sub>	R <sub>189</sub>	R <sub>190</sub>	R <sub>191</sub>	R <sub>192</sub>	R <sub>193</sub>	R <sub>194</sub>	R <sub>195</sub>	R <sub>196</sub>	R <sub>197</sub>	R <sub>198</sub>	R <sub>199</sub>	R <sub>200</sub>	R <sub>201</sub>	R <sub>202</sub>	R <sub>203</sub>	R <sub>204</sub>	R <sub>205</sub>	R <sub>206</sub>	R <sub>207</sub>	R <sub>208</sub>	R <sub>209</sub>	R <sub>210</sub>	R <sub>211</sub>	R <sub>212</sub>	R <sub>213</sub>	R <sub>214</sub>	R <sub>215</sub>	R <sub>216</sub>	R <sub>217</sub>	R <sub>218</sub>	R <sub>219</sub>	R <sub>220</sub>	R <sub>221</sub>	R <sub>222</sub>	R <sub>223</sub>	R <sub>224</sub>	R <sub>225</sub>	R <sub>226</sub>	R <sub>227</sub>	R <sub>228</sub>	R <sub>229</sub>	R <sub>230</sub>	R <sub>231</sub>	R <sub>232</sub>	R <sub>233</sub>	R <sub>234</sub>	R <sub>235</sub>	R <sub>236</sub>	R <sub>237</sub>	R <sub>238</sub>	R <sub>239</sub>	R <sub>240</sub>	R <sub>241</sub>	R <sub>242</sub>	R <sub>243</sub>	R <sub>244</sub>	R <sub>245</sub>	R <sub>246</sub>	R <sub>247</sub>	R <sub>248</sub>	R <sub>249</sub>	R <sub>250</sub>	R <sub>251</sub>	R <sub>252</sub>	R <sub>253</sub>	R <sub>254</sub>	R <sub>255</sub>	R <sub>256</sub>	R <sub>257</sub>	R <sub>258</sub>	R <sub>259</sub>	R <sub>260</sub>	R <sub>261</sub>	R <sub>262</sub>	R <sub>263</sub>	R <sub>264</sub>	R <sub>265</sub>	R <sub>266</sub>	R <sub>267</sub>	R <sub>268</sub>	R <sub>269</sub>	R <sub>270</sub>	R <sub>271</sub>	R <sub>272</sub>	R <sub>273</sub>	R <sub>274</sub>	R <sub>275</sub>	R <sub>276</sub>	R <sub>277</sub>	R <sub>278</sub>	R <sub>279</sub>	R <sub>280</sub>	R <sub>281</sub>	R <sub>282</sub>	R <sub>283</sub>	R <sub>284</sub>	R <sub>285</sub>	R <sub>286</sub>	R <sub>287</sub>	R <sub>288</sub>	R <sub>289</sub>	R <sub>290</sub>	R <sub>291</sub>	R <sub>292</sub>	R <sub>293</sub>	R <sub>294</sub>	R <sub>295</sub>	R <sub>296</sub>	R <sub>297</sub>	R <sub>298</sub>	R <sub>299</sub>	R <sub>300</sub>	R <sub>301</sub>	R <sub>302</sub>	R <sub>303</sub>	R <sub>304</sub>	R <sub>305</sub>	R <sub>306</sub>	R <sub>307</sub>	R <sub>308</sub>	R <sub>309</sub>	R <sub>310</sub>	R <sub>311</sub>	R <sub>312</sub>	R <sub>313</sub>	R <sub>314</sub>	R <sub>315</sub>	R <sub>316</sub>	R <sub>317</sub>	R <sub>318</sub>	R <sub>319</sub>	R <sub>320</sub>	R <sub>321</sub>	R <sub>322</sub>	R <sub>323</sub>	R <sub>324</sub>	R <sub>325</sub>	R <sub>326</sub>	R <sub>327</sub>	R <sub>328</sub>	R <sub>329</sub>	R <sub>330</sub>	R <sub>331</sub>	R <sub>332</sub>	R <sub>333</sub>	R <sub>334</sub>	R <sub>335</sub>	R <sub>336</sub>	R <sub>337</sub>	R <sub>338</sub>	R <sub>339</sub>	R <sub>340</sub>	R <sub>341</sub>	R <sub>342</sub>	R <sub>343</sub>	R <sub>344</sub>	R <sub>345</sub>	R <sub>346</sub>	R <sub>347</sub>	R <sub>348</sub>	R <sub>349</sub>	R <sub>350</sub>	R <sub>351</sub>	R <sub>352</sub>	R <sub>353</sub>	R <sub>354</sub>	R <sub>355</sub>	R <sub>356</sub>	R <sub>357</sub>	R <sub>358</sub>	R <sub>359</sub>	R <sub>360</sub>	R <sub>361</sub>	R <sub>362</sub>	R <sub>363</sub>	R <sub>364</sub>	R <sub>365</sub>	R <sub>366</sub>	R <sub>367</sub>	R <sub>368</sub>	R <sub>369</sub>	R <sub>370</sub>	R <sub>371</sub>	R <sub>372</sub>	R <sub>373</sub>	R <sub>374</sub>	R <sub>375</sub>	R <sub>376</sub>	R <sub>377</sub>	R <sub>378</sub>	R <sub>379</sub>	R <sub>380</sub>	R <sub>381</sub>	R <sub>382</sub>	R <sub>383</sub>	R <sub>384</sub>	R <sub>385</sub>	R <sub>386</sub>	R <sub>387</sub>	R <sub>388</sub>	R <sub>389</sub>	R <sub>390</sub>	R <sub>391</sub>	R <sub>392</sub>	R <sub>393</sub>	R <sub>394</sub>	R <sub>395</sub>	R <sub>396</sub>	R <sub>397</sub>	R <sub>398</sub>	R <sub>399</sub>	R <sub>400</sub>	R <sub>401</sub>	R <sub>402</sub>	R <sub>403</sub>	R <sub>404</sub>	R <sub>405</sub>	R <sub>406</sub>	R <sub>407</sub>	R <sub>408</sub>	R <sub>409</sub>	R <sub>410</sub>	R <sub>411</sub>	R <sub>412</sub>	R <sub>413</sub>	R <sub>414</sub>	R <sub>415</sub>	R <sub>416</sub>	R <sub>417</sub>	R <sub>418</sub>	R <sub>419</sub>	R <sub>420</sub>	R <sub>421</sub>	R <sub>422</sub>	R <sub>423</sub>	R <sub>424</sub>	R <sub>425</sub>	R <sub>426</sub>	R <sub>427</sub>	R <sub>428</sub>	R <sub>429</sub>	R <sub>430</sub>	R <sub>431</sub>	R <sub>432</sub>	R <sub>433</sub>	R <sub>434</sub>	R <sub>435</sub>	R <sub>436</sub>	R <sub>437</sub>	R <sub>438</sub>	R <sub>439</sub>	R <sub>440</sub>	R <sub>441</sub>	R <sub>442</sub>	R <sub>443</sub>	R <sub>444</sub>	R <sub>445</sub>	R <sub>446</sub>	R <sub>447</sub>	R <sub>448</sub>	R <sub>449</sub>	R <sub>450</sub>	R <sub>451</sub>	R <sub>452</sub>	R <sub>453</sub>	R <sub>454</sub>	R <sub>455</sub>	R <sub>456</sub>	R <sub>457</sub>	R <sub>458</sub>	R <sub>459</sub>	R <sub>460</sub>	R <sub>461</sub>	R <sub>462</sub>	R <sub>463</sub>	R <sub>464</sub>	R <sub>465</sub>	R <sub>466</sub>	R <sub>467</sub>	R <sub>468</sub>	R <sub>469</sub>	R <sub>470</sub>	R <sub>471</sub>	R <sub>472</sub>	R <sub>473</sub>	R <sub>474</sub>	R <sub>475</sub>	R <sub>476</sub>	R <sub>477</sub>	R <sub>478</sub>	R <sub>479</sub>	R <sub>480</sub>	R <sub>481</sub>	R <sub>482</sub>	R <sub>483</sub>	R <sub>484</sub>	R <sub>485</sub>	R <sub>486</sub>	R <sub>487</sub>	R <sub>488</sub>	R <sub>489</sub>	R <sub>490</sub>	R <sub>491</sub>	R <sub>492</sub>	R <sub>493</sub>	R <sub>494</sub>	R <sub>495</sub>	R <sub>496</sub>	R <sub>497</sub>	R <sub>498</sub>	R <sub>499</sub>	R <sub>500</sub>	R <sub>501</sub>	R <sub>502</sub>	R <sub>503</sub>	R <sub>504</sub>	R <sub>505</sub>	R <sub>506</sub>	R <sub>507</sub>	R <sub>508</sub>	R <sub>509</sub>	R <sub>510</sub>	R <sub>511</sub>	R <sub>512</sub>	R <sub>513</sub>	R <sub>514</sub>	R <sub>515</sub>	R <sub>516</sub>	R <sub>517</sub>	R <sub>518</sub>	R <sub>519</sub>	R <sub>520</sub>	R <sub>521</sub>	R <sub>522</sub>	R <sub>523</sub>	R <sub>524</sub>	R <sub>525</sub>	R <sub>526</sub>	R <sub>527</sub>	R <sub>528</sub>	R <sub>529</sub>	R <sub>530</sub>	R <sub>531</sub>	R <sub>532</sub>	R <sub>533</sub>	R <sub>534</sub>	R <sub>535</sub>	R <sub>536</sub>	R <sub>537</sub>	R <sub>538</sub>	R <sub>539</sub>	R <sub>540</sub>	R <sub>541</sub>	R <sub>542</sub>	R <sub>543</sub>	R <sub>544</sub>	R <sub>545</sub>	R <sub>546</sub>	R <sub>547</sub>	R <sub>548</sub>	R <sub>549</sub>	R <sub>550</sub>	R <sub>551</sub>	R <sub>552</sub>	R <sub>553</sub>	R <sub>554</sub>	R <sub>555</sub>	R <sub>556</sub>	R <sub>557</sub>	R <sub>558</sub>	R <sub>559</sub>	R <sub>560</sub>	R <sub>561</sub>	R <sub>562</sub>	R <sub>563</sub>	R <sub>564</sub>	R <sub>565</sub>	R <sub>566</sub>	R <sub>567</sub>	R <sub>568</sub>	R <sub>569</sub>	R <sub>570</sub>	R <sub>571</sub>	R <sub>572</sub>	R <sub>573</sub>	R <sub>574</sub>	R <sub>575</sub>	R <sub>576</sub>	R <sub>577</sub>	R <sub>578</sub>	R <sub>579</sub>	R <sub>580</sub>	R <sub>581</sub>	R <sub>582</sub>	R <sub>583</sub>	R <sub>584</sub>	R <sub>585</sub>	R <sub>586</sub>	R <sub>587</sub>	R <sub>588</sub>	R <sub>589</sub>	R <sub>590</sub>	R <sub>591</sub>	R <sub>592</sub>	R <sub>593</sub>	R <sub>594</sub>	R <sub>595</sub>	R <sub>596</sub>	R <sub>597</sub>	R <sub>598</sub>	R <sub>599</sub>	R <sub>600</sub>	R <sub>601</sub>	R <sub>602</sub>	R <sub>603</sub>	R <sub>604</sub>	R <sub>605</sub>	R <sub>606</sub>	R <sub>607</sub>	R <sub>608</sub>	R <sub>609</sub>	R <sub>610</sub>	R <sub>611</sub>	R <sub>612</sub>	R <sub>613</sub>	R <sub>614</sub>	R <sub>615</sub>	R <sub>616</sub>	R <sub>617</sub>	R <sub>618</sub>	R <sub>619</sub>	R <sub>620</sub>	R <sub>621</sub>	R <sub>622</sub>	R <sub>623</sub>	R <sub>624</sub>	R <sub>625</sub>	R <sub>626</sub>	R <sub>627</sub>	R <sub>628</sub>	R <sub>629</sub>	R <sub>630</sub>	R <sub>631</sub>	R <sub>632</sub>	R <sub>633</sub>	R <sub>634</sub>	R <sub>635</sub>	R <sub>636</sub>	R <sub>637</sub>	R <sub>638</sub>	R <sub>639</sub>	R <sub>640</sub>	R <sub>641</sub>	R <sub>642</sub>	R <sub>643</sub>	R <sub>644</sub>	R <sub>645</sub>	R <sub>646</sub>	R <sub>647</sub>	R <sub>648</sub>	R <sub>649</sub>	R <sub>650</sub>	R <sub>651</sub>	R <sub>652</sub>	R <sub>653</sub>	R <sub>654</sub>	R <sub>655</sub>	R <sub>656</sub>	R <sub>657</sub>	R <sub>658</sub>	R <sub>659</sub>	R <sub>660</sub>	R <sub>661</sub>	R <sub>662</sub>	R <sub>663</sub>	R <sub>664</sub>	R <sub>665</sub>	R <sub>666</sub>	R <sub>667</sub>	R <sub>668</sub>	R <sub>669</sub>	R <sub>670</sub>	R <sub>671</sub>	R <sub>672</sub>	R <sub>673</sub>	R <sub>674</sub>	R <sub>675</sub>	R <sub>676</sub>	R <sub>677</sub>	R <sub>678</sub>	R <sub>679</sub>	R <sub>680</sub>	R <sub>681</sub>	R <sub>682</sub>	R <sub>683</sub>	R <sub>684</sub>	R <sub>685</sub>	R <sub>686</sub>	R <sub>687</sub>	R <sub>688</sub>	R <sub>689</sub>	R <sub>690</sub>	R <sub>691</sub>	R <sub>692</sub>	R <sub>693</sub>	R <sub>694</sub>	R <sub>695</sub>	R <sub>696</sub>	R <sub>697</sub>	R <sub>698</sub>	R <sub>699</sub>	R <sub>700</sub>	R <sub>701</sub>	R <sub>702</sub>	R <sub>703</sub>	R <sub>704</sub>	R <sub>705</sub>	R <sub>706</sub>	R <sub>707</sub>	R <sub>708</sub>	R <sub>709</sub>	R <sub>710</sub>	R <sub>711</sub>	R <sub>712</sub>	R <sub>713</sub>	R <sub>714</sub>	R <sub>715</sub>	R <sub>716</sub>	R <sub>717</sub>	R <sub>718</sub>	R <sub>719</sub>	R <sub>720</sub>	R <sub>721</sub>	R <sub>722</sub>	R <sub>723</sub>	R <sub>724</sub>	R <sub>725</sub>	R <sub>726</sub>	R <sub>727</sub>	R <sub>728</sub>	R <sub>729</sub>	R <sub>730</sub>	R <sub>731</sub>	R <sub>732</sub>	R <sub>733</sub>	R <sub>734</sub>	R <sub>735</sub>	R <sub>736</sub>	R <sub>737</sub>	R <sub>738</sub>	R <sub>739</sub>	R <sub>740</sub>	R <sub>741</sub>	R <sub>742</sub>	R <sub>743</sub>	R <sub>744</sub>	R <sub>745</sub>	R <sub>746</sub>	R <sub>747</sub>	R <sub>748</sub>	R <sub>749</sub>	R <sub>750</sub>	R <sub>751</sub>	R <sub>752</sub>	R <sub>753</sub>	R <sub>754</sub>	R <sub>755</sub>	R <sub>756</sub>	R <sub>757</sub>	R <sub>758</sub>	R <sub>759</sub>	R <sub>760</sub>	R <sub>761</sub>	R <sub>762</sub>	R <sub>763</sub>	R <sub>764</sub>	R <sub>765</sub>	R <sub>766</sub>	R <sub>767</sub>	R <sub>768</sub>	R <sub>769</sub>	R <sub>770</sub>	R <sub>771</sub>	R <sub>772</sub>	R <sub>773</sub>	R <sub>774</sub>	R <sub>775</sub>	R <sub>776</sub>	R <sub>777</sub>	R <sub>778</sub>	R <sub>779</sub>	R <sub>780</sub>	R <sub>781</sub>	R <sub>782</sub>	R <sub>783</sub>	R <sub>784</sub>	R <sub>785</sub>	R <sub>786</sub>	R <sub>787</sub>	R <sub>788</sub>	R <sub>789</sub>	R <sub>790</sub>	R <sub>791</sub>	R <sub>792</sub>	R <sub>793</sub>	R <sub>794</sub>	R <sub>795</sub>	R <sub>796</sub>	R <sub>797</sub>	R <sub>798</sub>	R <sub>799</sub>	R <sub>800</sub>	R <sub>801</sub>	R <sub>802</sub>	R <sub>803</sub>	R <sub>804</sub>	R <sub>805</sub>	R <sub>806</sub>	R <sub>807</sub>	R <sub>808</sub>	R <sub>809</sub>	R <sub>810</sub>	R <sub>811</sub>	R <sub>812</sub>	R <sub>813</sub>	R <sub>814</sub>	R <sub>815</sub>	R <sub>816</sub>	R <sub>817</sub>	R <sub>818</sub>	R <sub>819</sub>	R <sub>820</sub>	R <sub>821</sub>	R <sub>822</sub>	R <sub>823</sub>	R <sub>824</sub>	R <sub>825</sub>	R <sub>826</sub>	R <sub>827</sub>	R <sub>828</sub>	R <sub>829</sub>	R <sub>830</sub>	R <sub>831</sub>	R <sub>832</sub>	R <sub>833</sub>	R <sub>834</sub>	R <sub>835</sub>	R <sub>836</sub>	R <sub>837</sub>	R <sub>838</sub>	R <sub>839</sub>	R <sub>840</sub>	R <sub>841</sub>	R <sub>842</sub>	R <sub>843</sub>	R <sub>844</sub>	R <sub>845</sub>	R <sub>846</sub>	R <sub>847</sub>	R <sub>848</sub>	R <sub>849</sub>	R <sub>850</sub>	R <sub>851</sub>	R <sub>852</sub>	R <sub>853</sub>	R <sub>854</sub>	R <sub>855</sub>	R <sub>856</sub>	R <sub>857</sub>	R <sub>858</sub>	R <sub>859</sub>	R <sub>860</sub>	R <sub>861</sub>	R <sub>862</sub>	R <sub>863</sub>	R <sub>864</sub>	R <sub>865</sub>	R <sub>866</sub>	R <sub>867</sub>	R <sub>868</sub>	R <sub>869</sub>	R <sub>870</sub>	R <sub>871</sub>	R <sub>872</sub>	R <sub>873</sub>	R <sub>874</sub>	R <sub>875</sub>	R <sub>876</sub>	R <sub>877</sub>	R <sub>878</sub>	R <sub>879</sub>	R <sub>880</sub>	R <sub>881</sub>
-----------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

(continuación)

Compuesto	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	KJ (mN)
312		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				A
313		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				B
314		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				A
315		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				A
316		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				B
317		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				B
318		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				A
319		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				A
320		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				A
321		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				B
322		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>				A

(continuación)

Compuesto	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>4</sub>	Amure	R <sub>3</sub> (cd)
323		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H		C
324		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H		B
325		-	-	H		H		B
326		-	-	H		H		B
327a		-	-	H		H		B
327b	-	-	-	-	<i>Diastereómero</i>		-	C
328		-	-	H		H		B
329		-	-	H		H		B
330		-	-	H		H		A
331a		-	-	H		H		B
331b	-	-	-	-	<i>Diastereómero</i>		-	C
332a		-	-	H		H		B
332b	-	-	-	-	<i>Diastereómero</i>		-	C

(continuación)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>
333				H	H	H	H					C
335			CH3	H			CH3					B
336			CH3	H			CH3					C
337			CH3	H			CH3					C
338			CH3	H			CH3					C
339			CH3	H			CH3					C
340			CH3	H			CH3					B
341					H		H					B
342					H		H					C
343					H		H					C
344					H		H					C
345a					H		H					C

(continuación)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	Alcanarre	IC (ml)
346				H	H		H				B
347				H	H		H				C
348a			CH <sub>3</sub>	H	H		H				C
348b			CH <sub>3</sub>	H	H		H				C
<i>Diastereómero</i>											
353a			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H				B
<i>Diastereómero</i>											
353b			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H				B
354			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H				B
355			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H				B
356			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H				C
357			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H				C
358a			H	H	H		H				B
<i>Diastereómero</i>											
358b			H	H	H		H				C
359			H	H	H		H				C
360			H	H	H		H				C

(continuación)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	Amarré	KG (rel)
381			-	-	H	H	H				C
382			-	-	H	H	H				C
383			-	-	H	H	H				C
384			-	-	H	H	H				C
385			-	-	H	H	H				C
386			-	-	H	H	H				C
387			CH3	H		CH3	H				B
388a			-	-	H	H	H				B
388b			-	-	<i>Diastereómero</i>	<i>Diastereómero</i>	<i>Diastereómero</i>	<i>Diastereómero</i>	<i>Diastereómero</i>	<i>Diastereómero</i>	B
389			-	-	H	H	H				B
370			-	-	H	H	H				C
371			-	-	H	H	H				B
372			CH3	H		CH3	H				A

(continuación)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	K <sub>1</sub> (mM)
373		CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	H		B
374		CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	H		B
375		CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	H		C
376		CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	H		C
377		CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	H		C
378		CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	H		C
379		CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	H		B
380		H		H				C
381		H		H				B
382		H		H				B

(continuación)

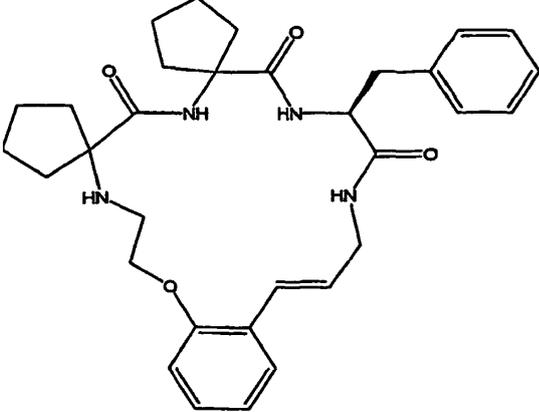
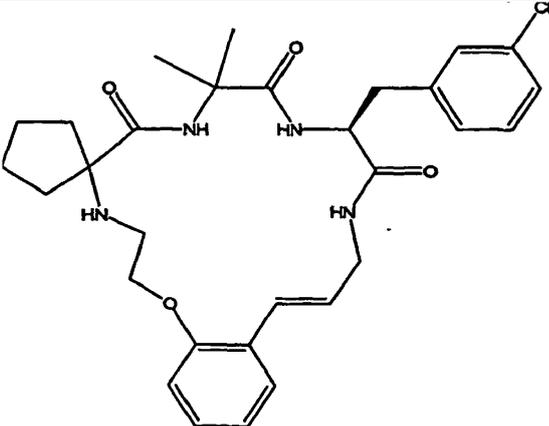
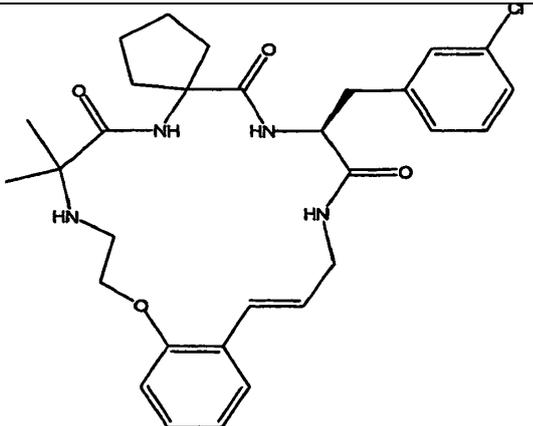
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	Amarr	RI (nm)
383												C
384												C
385												C
386												C
387												C
388												A
388a												B
388b												B
389												C
391												A

(continuación)

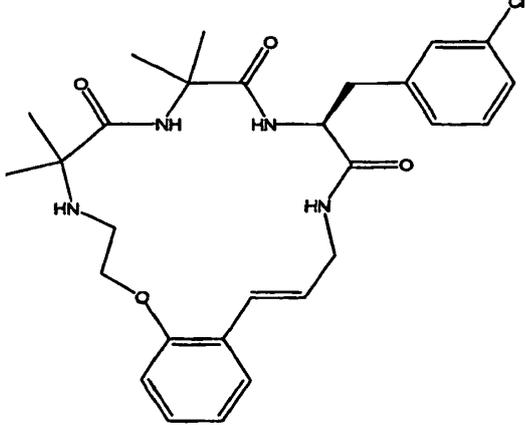
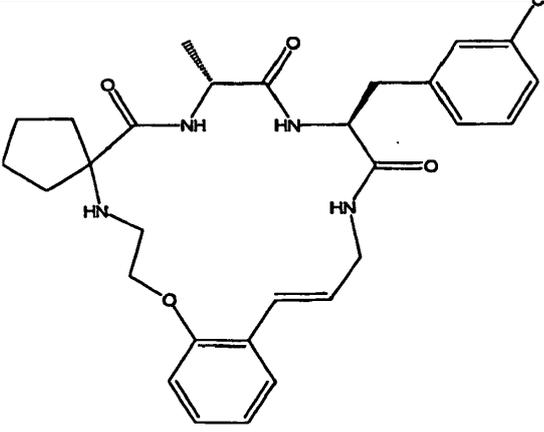
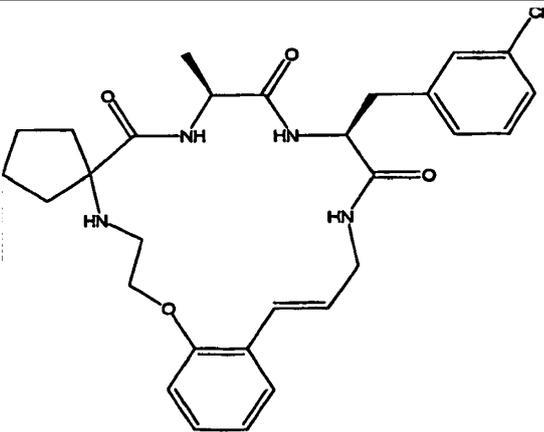
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	KI (nM)
392		H		H	H	H	H			B
393		H		H	H	H	H			C
394		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	-		A
395		H		H	H	H	H			B
398		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	-		C
399a		H		H	H	H	H			C
399b	<i>Diastereómero</i>									
400		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H		B
401		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H		A
402a		H		H	H	H	H			B
402b	<i>Diastereómero</i>									

Actividad de vínculo usando método estándar, expresado así: A = 0.1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 0.1-1.0 μM

Tabla 3C: Actividad de unión en el receptor de ghrelina humano para los compuestos representativos de la invención

Compuesto	Estructura	Ki (nM)
18		B
334		B
349		B

(continuación)

Compuesto	Estructura	Ki (nM)
350		C
351		B
352		C

(continuación)

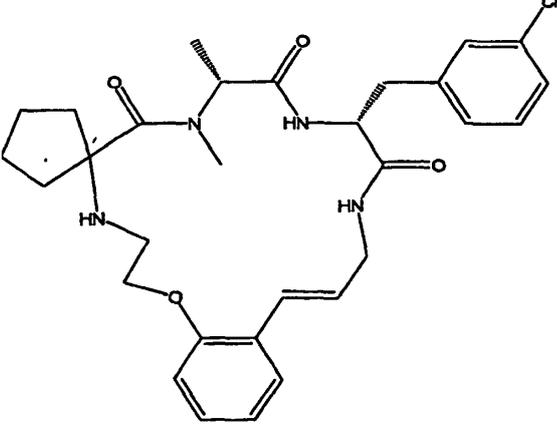
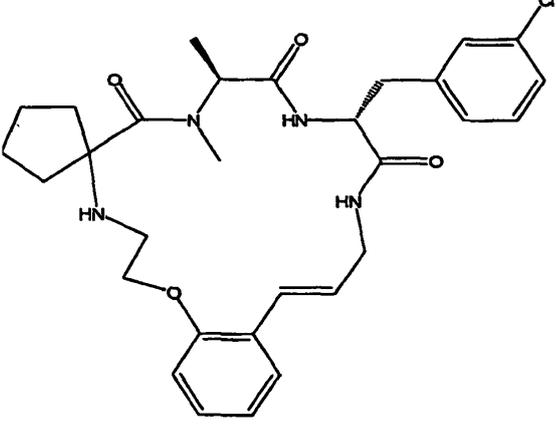
Compuesto	Estructura	Ki (nM)
396	 <p>The chemical structure of compound 396 is a complex macrocyclic molecule. It features a central benzene ring with a vinyl group (-CH=CH-) attached to it. This vinyl group is part of a long chain that includes two secondary amine groups (-NH-) and a tertiary amine group (-N-). The tertiary amine is substituted with a methyl group and a cyclopentane ring. One of the secondary amine groups is substituted with a 4-chlorophenyl group (-CH2-C6H4-Cl). The other secondary amine group is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-). The chain also contains an ether linkage (-O-).</p>	B
397	 <p>The chemical structure of compound 397 is very similar to compound 396. It has the same macrocyclic core with a central benzene ring, vinyl group, and amine substituents. The main difference is the presence of a methyl group (-CH3) on the carbon atom adjacent to the tertiary amine, which is not present in compound 396.</p>	C

Tabla 3D

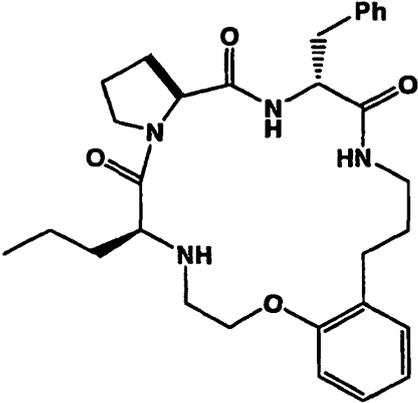
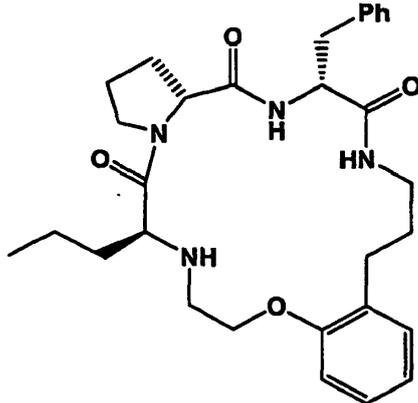
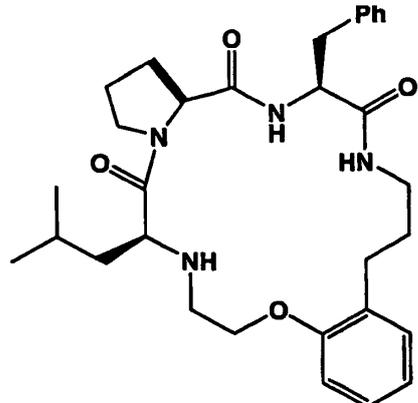
Actividad de vínculo en el receptor de ghrelina humano para los compuestos representativos de la invención

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	KJ (nM)
435	H	-	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H		B
436	H	-	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		H		B
437		-	-	-	H	H			A
438	H	-	-	-	H	H			D
439	H	-	-	-	H	H			D
440	H	-		H	CH <sub>3</sub>				C
441	H	-	-	-	H	H			D
442a	H	-	-	-	H	H			E
442b	H	-	-	-	H	H			E
443b	<i>Diastereómero</i>								

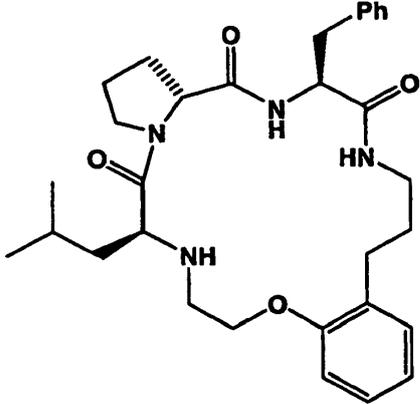
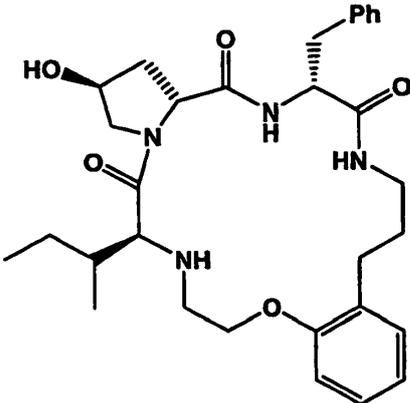
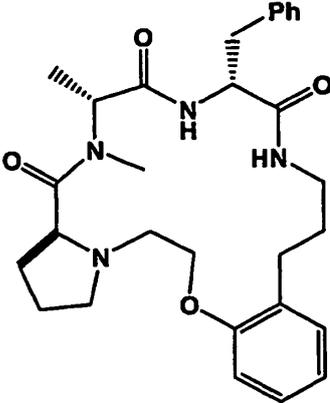
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	Amarré	Kf (nM)
443a	H				H		H				E
443b											E
444a	H				H		H				E
444b											E
445	H		CH3	H			CH3				B
446a	H		CH3	H			CH3				D
446b											D
447	H				H		H				D
448	H		H	H			CH3				D
449	H				H		H				D

Para todos los compuestos, las designaciones están basadas en la fórmula 1, X = Z<sub>1</sub> = Z<sub>2</sub> = NH, m = n = p = q  
 Actividad de vínculo usando método estándar, expresado así: A = 0.1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 0.1-1.0 µM; D = 1.0-10 µM; E > 10 µM

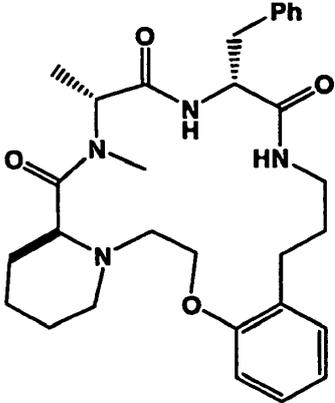
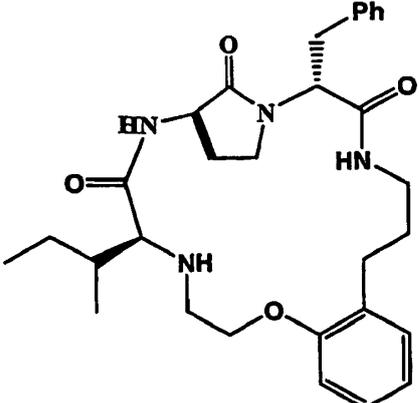
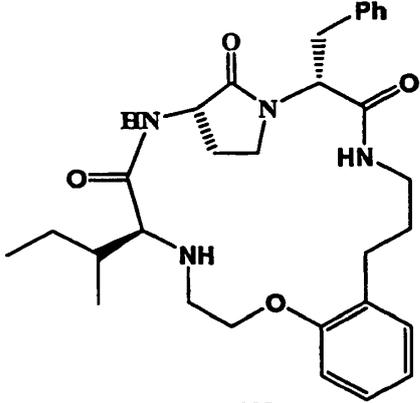
Tabla 3E: Actividad de unión en el receptor de ghrelina humano para los compuestos representativos de la divulgación

Compuesto	K <sub>i</sub>
 <p>220</p>	D
 <p>221</p>	C
 <p>222</p>	D

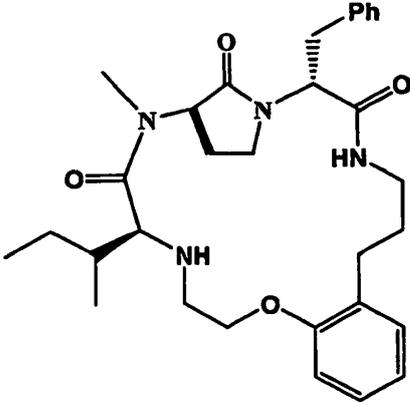
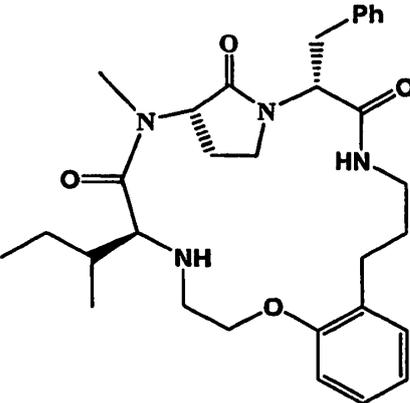
(continuación)

Compuesto	K <sub>i</sub>
 <p style="text-align: center;">223</p>	D
 <p style="text-align: center;">224</p>	G
 <p style="text-align: center;">225</p>	C

(continuación)

Compuesto	K <sub>i</sub>
 <p style="text-align: center;">226</p>	B
 <p style="text-align: center;">227</p>	C
 <p style="text-align: center;">228</p>	G

(continuación)

Compuesto	K <sub>i</sub>
 <p style="text-align: center;">229</p>	B
 <p style="text-align: center;">230</p>	C
<i>230 diastereómero</i>	D
<p>La actividad de unión determinada usando procedimiento estándar, expresado como sigue: A = 0,1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 0,1-1,0 μM; D = 1-10 μM; E &gt; 500 nM (la concentración más alta probada); F &gt; 1 μM (la concentración más alta probada); G &gt; 10 μM (o sin actividad a la concentración más alta probada)</p>	

### B. Ensayo funcional de aequorina (Receptor de ghrelina)

La actividad funcional de los compuestos de la divulgación que se unen al receptor GHS-R1a puede determinarse empleando el procedimiento descrito A continuación, que también se puede usar como pantalla primaria de la actividad del receptor de ghrelina de una forma de alto rendimiento (LePoul, E.; y col. "Adaptation of aequorin functional assay to high throughput screening", *J. Biomol. Screen.* 2002, 7, 57-65; Bednarek, M.A.; y col. "Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a", *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4370-4376; Palucki, B.L.; y col. "Spiro(indoline-3,4'-piperidine) growth hormone secretagogues as ghrelin mimetics", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1955-1957).

#### Materiales

Las membranas se prepararon utilizando líneas celulares AequoScreen™ (EUROSCREEN, Bélgica) que expresan el receptor de ghrelina humano (línea celular ES-410-A; adhesión del receptor n.º 60179). Esta línea celular se construye típicamente mediante la transfección del receptor de ghrelina humano a las células CHO-K1 coexpresando G<sub>α16</sub> y la aequorina mitocondrialmente definida (Ref. n.º ES-WT-A5).

1. Ghrelina (agonista de referencia; Bachem, n.º H-4864)
2. Tampón de ensayo: DMEM (Medio modificado del águila de Dulbecco) que contiene 0,1 % BSA (albúmina sérica bovina; pH 7,0).
3. Coelenterazina (Molecular Probes, Leiden, Holanda).

5 Concentraciones de prueba finales (N = 8) para los compuestos de la divulgación: 10, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 µM.

### Manejo de los compuestos

10 Las soluciones matrices de los compuestos (10 mM en DMSO 100 %) se proporcionaron congeladas en hielo seco y almacenadas a -20 °C antes de su uso. A partir de las soluciones matriz se elaboraron las soluciones madre en una concentración de 500 µM por dilución 20 veces en DMSO 26 %. A continuación, se prepararon placas de ensayo mediante la dilución apropiada en un medio DMEM que contiene 0,1 % BSA. En estas condiciones, la máxima concentración final de DMSO en el ensayo fue < 0,6 %.

### Preparación de las células

15 Se recogieron las células AequoScreen™ de placas de cultivo con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) exenta de Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> suplementada con EDTA 5 mM, se aglomeraron durante 2 min a 1000X g, se volvieron a suspender en DMEM - Ham's F12 con 0,1 % BSA a una densidad de 5 x 10<sup>6</sup> células/ml, y se incubaron durante la noche en presencia de 5 µM de coelenterazina. Después de la carga, las células se diluyeron con tampón de ensayo a una concentración de 5 x 10<sup>5</sup> células/ml.

### Protocolo de ensayo

20 Para la prueba de agonista, se mezclaron 50 µl de suspensión celular con 50 µl de compuesto de prueba o ghrelina (agonista de referencia) de la concentración apropiada en placas de 96 pocillos (muestras duplicadas). Se analizó la ghrelina (agonista de referencia) a diferentes concentraciones al mismo tiempo que los compuestos de la prueba con el fin de validar el experimento. Se registró la emisión de luz resultante de la activación del receptor usando el sistema 6000 de escrutinio de fármacos funcionales "FDSS 6000" (Hamamatsu Photonics K.K., Japón).

### 25 Análisis y expresión de resultados

30 Los resultados se expresaron como Unidades de Luz Relativas (RLU por sus siglas en inglés). Las curvas de respuesta a la concentración se analizaron usando GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) mediante análisis de regresión no-lineal (respuesta a la dosis sigmoidea) basado en la ecuación  $E = E_{max} / (1 + CE_{50}/C)^n$  donde E es el valor de RLU medido a una concentración dada de agonista (C), E<sub>max</sub> es la respuesta máxima, CE<sub>50</sub> es la concentración que produce 50 % de estimulación y n es el índice de pendiente. Para la prueba de agonista, los resultados para cada concentración del compuesto de prueba se expresaron como porcentaje de activación con relación a la señal inducida por ghrelina a una concentración igual a la CE<sub>80</sub> (es decir 3,7 nM). Se presentan los valores de CE<sub>50</sub>, de la pendiente y de %E<sub>max</sub>.

35 Los datos muestran que los compuestos representativos examinados actúan como agonistas en el receptor de ghrelina y carecen de actividad antagonista en las concentraciones estudiadas. Además, se demostró que estos compuestos poseen una gran selectividad para el receptor de ghrelina contra su homólogo más cercano, el receptor de motilina, con el que posee 52 % de homología de secuencia (Feighner, S.D.; Tan, C.P.; McKee, K.K.; Palyha, O.C.; Hreniuk, D.L.; Pong, S.-S.; Austin, C.P.; Figueroa, D.; MacNeil, D.; Cascieri, M.A.; Nargund, R.; Bakshi, R.; Abramovitz, M.; Stocco, R.; Kargman, S.; O'Neill, G.; van der Ploeg, L.H.T.; Evans, J.; Patchett, A.A.; Smith, R.G.; Howard, A.D. "Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system", *Science*, 1999, 284, 2184-2188). Los propios péptidos endógenos tienen el 36 % de residuos en común y la ghrelina se identificó incluso en un momento como péptido relacionado con la motilina (Tomasetto, C.; Karam, S.M.; Ribieras, S.; Masson, R.; Lefebvre, O.; Staub, A.; Alexander, G.; Chenard, M.P.; Rio, M.C. "Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: the motilin-related peptide", *Gastroenterology*, 2000, 119, 395-405). La ghrelina no interactúa de forma apreciable en el receptor de motilina, aunque el GHRP-6 sí que lo hace (Depoortere, I.; Thijs, T.; Thielemans, L.; Robberecht, P.; Peeters, T.L. "Interaction of the growth hormone-releasing peptides ghrelin and growth hormone-releasing peptide-6 with the motilin receptor in the rabbit gastric antrum", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305, 660-667). Por otro lado, se ha demostrado que la propia motilina posee algunos efectos de liberación de GH (Samson, W.K.; Lumpkin, M.D.; Nilaver, G.; McCann, S.M. "Motilin: a novel growth hormone releasing agent", *Brain Res. Bull.* 1984, 12, 57-62).

En la Tabla 4 se muestra el nivel de actividad y selectividad agonista para los compuestos representativos de la divulgación. En la Figura 5 se presentan los resultados de la concentración-respuesta para los compuestos ejemplares 1-5.

**Tabla 4: Ensayo funcional en el receptor de ghrelina humano y resultados de selectividad**

Compuesto <sup>a</sup>	K <sub>1</sub> (nM)*	CE <sub>50</sub> (nμ)**	Selectividad <sup>b</sup>
1	B	BB	142/1
2	C	BB	nd
3	C	BB	nd
4 <sup>g</sup>	B <sup>c</sup>	AA	3012/1
5	C	BB	nd
6	C	AA	71/1
7	C	AA	>100/1
8 <sup>f</sup>	B <sup>d</sup>	AA	200/1
9 <sup>g</sup>	C <sup>c</sup>	BB	117/1
10 <sup>f</sup>	B	AA	304/1
11 <sup>f</sup>	B	BB	nd
15	A	nd	>1700/1
16	A	nd	>2000/1
17	A	AA	2500/1
18	B	AA	222/1
19	C	nd	>1700/1
20	A	AA	1044/1
21	A	AA	1078/1
23	A	AA	30,000/1
24	A	nd	3039/1
25	A	AA	28,000/1
26	A	AA	>7700/1
27 <sup>e</sup>	A	AA	>7100/1
28	B	AA	nd
30	A	AA	13,000/1
31	A	AA	4900/1
34	B	nd	>1000/1
35	B	AA	nd
36	B	BB	nd
37a	B	AA	>800/1
37b	B	BB	nd
38	B	BB	nd

(continuación)

Compuesto <sup>a</sup>	K <sub>1</sub> (nM)*	CE <sub>50</sub> (nμ)**	Selectividad <sup>b</sup>
39 <sup>f</sup>	A	BB	3400/1
40	A	AA	>3300/1
42	A	nd	4300/1
43	B	nd	3700/1
47	C	AA	nd
97	B	BB	nd
111	B	BB	nd
113 <sup>g</sup>	B	BB	nd
140	C	BB	nd
141	C	AA	nd
153	B	AA	nd
154	B	AA	nd
156	B	AA	nd
168	C	CC	nd
170	B	BB	nd
176	B	AA	105/1
177	B	AA	>100/1
178	C	BB	nd
184a	C	BB	28/1
184b	C <sup>o</sup>	BB	nd
186	C	BB	nd
191	C	BB	nd
192	B	BB	nd
193	C	BB	nd
194a	C	BB	nd
194b	C	BB	nd
195	B	AA	nd
197	C	CC	100/1
214	C	BB	nd
226	B	CC	nd
298	B	AA	3100/1
299	A	AA	nd
306a	B	AA	714/1

(continuación)

Compuesto <sup>a</sup>	K <sub>1</sub> (nM)*	CE <sub>50</sub> (nM)**	Selectividad <sup>b</sup>
311	B	nd	21/1
314	A	AA	>5500/1
318	A	AA	nd
322	A	AA	nd
334	B	AA	346/1
345a	B	AA	>159/1
346	B	AA	nd
351	B	AA	450/1
354	B	AA	nd
358a	B	AA	nd
363	C	nd	35/1
367	B	AA	nd
368a	A	CC	nd
372	A	AA	2500/1
374	B	AA	250/1
382	B	BB	74/1
388	A	AA	400/1
389a	B	BB	450/1
394	A	BB	1700/1
399a	A	CC	300/1
445	B	AA	nd
<sup>a</sup> Todos los compuestos fueron analizados como sales TFA a menos que se indique lo contrario.			
<sup>b</sup> Contra el receptor de motilina humana nd = no determinado)			
<sup>c</sup> Media de seis (6) experimentos			
<sup>d</sup> Media de cuatro (4) experimentos			
<sup>e</sup> Media de dos (2) experimentos			
<sup>f</sup> Sal HCl			
<sup>g</sup> Sal formiato			
*La actividad de enlace determinada usando un procedimiento estándar y expresada como A = 0,1-10 nM; B = 10-100 nM; C = 100 - 1000 nM			
**Actividad funcional determinada usando un procedimiento estándar y expresada como AA = 1-100 nM; BB = 100 - 1000 nM; CC > 1000 nM;			
nd = no determinada			

**C. Ensayo de cultivo celular para la liberación de hormona de crecimiento**

Se pueden emplear los ensayos de cultivo celular para determinar la liberación de hormona de crecimiento tal como se describe en Cheng, y col. *Endocrinology*, 1989, 124, 2791-2798. En particular, se obtienen glándulas pituitarias anteriores de ratas Sprague-Dawley macho y se colocan en un medio de cultivo frío. Se seccionan estas pituitarias, por ejemplo, en secciones de una octava parte y a continuación, se digieren con tripsina. Las células se recogen tras la digestión, se combinan y se transfieren a placas de 24 pocillos (mínimo 200.000 células por pocillo). Después de que se haya formado una monocapa de células, generalmente tras al menos 4 días en cultivo, se lavan estas células con el medio antes de su exposición a las muestras y controles de análisis. Se añadieron al medio diversas concentraciones de los compuestos de análisis y de ghrelina como control positivo. Las células se dejan durante 15 min a 37 °C, a continuación, se elimina el medio y se congelan las células. La cantidad de liberación de GH se midió utilizando un radioinmunoensayo estándar como se conoce aquellos expertos en la materia.

**D. Análisis farmacocinético de compuestos representativos de la divulgación**

Se puede establecer el comportamiento farmacocinético del compuesto de la divulgación mediante procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la materia (Wilkinson, G. R. "Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, and Elimination" en Goodman & Gilman's *The i Basis of Therapeutics*, 10ª Edición, Hardman, J.G.; Limbird, L.E., Eds., McGraw Hill, *Columbus*, OH, 2001, Capítulo 1). Se empleó el siguiente procedimiento para investigar los parámetros farmacocinéticos (vida media de eliminación, aclaramiento plasmático total, etc) para la administración intravenosa, subcutánea y oral de los compuestos de la presente divulgación.

**Recogida de plasma**

Ratas: macho, Sprague-Dawley (~250 g)  
Ratas/Grupo de tratamiento: 6 (2 subgrupos de 3 ratas cada uno, sangre alterna)  
Cada muestra de compuesto de análisis fue enviada en solución en una formulación (como con ciclodextrina) apropiada para la dosificación. Aquellos expertos en la materia apreciarán que se pueden realizar modificaciones apropiadas a este protocolo cuando se requieran para analizar adecuadamente las propiedades del compuesto a analizar.

**Dosis típica**

1. Intravenosa (i.v.): 2 mg/kg
2. Subcutánea (s.c): 2 mg/kg
3. Oral (p.o.): 8 mg/kg

**Tabla 5: Pauta representativa de muestras de sangre intravenosa.**

Subgrupo ID	Tiempo (min.) relativo a la administración de dosis									
	Pre-dosis	1	5	20	60	90	120	180	240	300
Subgrupo A	√		√		√		√		√	
Subgrupo B		√		√		√		√		√

**Tabla 6: Pauta representativa de muestras de sangre subcutánea y oral.**

Subgrupo ID	Tiempo (min.) relativo a la administración de dosis									
	Pre-dosis	5	15	30	60	90	120	180	270	360
Subgrupo A	√		√		√		√		√	
Subgrupo B		√		√		√		√		√

**Recogida de plasma**

1. Mismo protocolo para todos los grupos de dosificación.
2. Para cada grupo, 2 subgrupos (A y B) de 3 ratas/subgrupo

En los intervalos temporales mencionados anteriormente, se recogieron 0,7 ml de sangre de cada animal. Es de esperar que este volumen de sangre produzca una muestra de al menos 0,3 ml de plasma. Se empleó EDTA como anticoagulante para la recogida de sangre completa. Las muestras de sangre completa se enfriaron y se procesaron

inmediatamente mediante centrifugación para obtener plasma.

Las muestras de plasma se almacenaron congeladas (-70 °C) hasta su análisis. Se llevó a cabo una detección analítica del compuesto parental en las muestras de plasma mediante CL-EM tras un protocolo de preparación apropiado: extracción usando cartuchos de extracción de fase sólida (SPE por sus siglas en inglés) (Oasis MCX, Oasis HLB) o extracción líquido-líquido.

#### Procedimiento HPCL-EM

Columna: Atlantis dC18 de Waters 2,1 x 30 mm  
Fases móviles:

A: 95 % MeOH, 5 % agua, 0,1 % TFA  
B: 95 % agua, 5 % MeOH, 0,1 % TFA  
Caudal: 0,5 ml/min

Gradiente (lineal):

Tiempo(min)	A	B
0	30 %	70 %
0,5	30 %	70 %
2,8	100 %	0 %
3,8	100 %	0 %
4,0	30 %	70 %
5,0	30 %	70 %

El analito se cuantificó en base a una curva estándar y se validó el procedimiento con estándares internos.

**Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos para los compuestos representativos de la divulgación**

Compuesto	Modo de Administración <sup>a</sup>	Eliminación (t <sub>1/2</sub> , min)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Biodisponibilidad (oral) <sup>b</sup>
<b>25</b>	i.v.	31	67	na
<b>298</b>	i.v.	75	17	na
<b>298</b>	s.c.	66	15	na
<b>298</b>	p.o.	312	14	29 %

<sup>a</sup> i.v. = intravenosa (10 puntos temporales sobre 150 min); s.c. = subcutánea (10 puntos temporales sobre 360 min), p.o. = oral (10 puntos temporales sobre 240 min)  
<sup>b</sup> na = no aplicable

Las Figuras 6A-6D proporcionan los resultados de los cursos de tiempo para estos estudios.

#### E. Vaciado gástrico

Con el fin de examinar los efectos de los compuestos de la divulgación en un modelo para gastroparesia, se evaluaron los compuestos en busca de posibles efectos sobre el vaciado gástrico en las ratas en ayuno. Por ejemplo, los compuestos **25** y **298** a 100 µg/kg causaron una disminución significativa (≥30 %) en el vaciado gástrico en relación con el grupo de control aglutinante. La relativa eficacia (39 % de aumento) de los compuestos **25** y **298** a 100 µg/kg i.v. fue similar a los agentes de referencia que funcionan positivamente de manera simultánea GHRP-6 a 20 µg/kg i.v. (40 % de aumento) y metoclopramida a 10 mg/kg i.v. (41 % de aumento). En consecuencia, los compuestos **25** y **298** a una dosis de 100 µg/kg demostraron actividad gastrocinética en ratas, con una eficiencia similar a GHRP-6 a 20 µg/kg y metoclopramida a 10 mg/kg. Además, el compuesto **25** también demostró vaciado gástrico 30 µg/kg. Esto es considerablemente más potente que otros compuestos que interactúan en este receptor que ha demostrado previamente aumentar la motilidad gastrointestinal, que no fueron capaces de promover el vaciado gástrico a 100 µg/kg (Patente de los Estados Unidos n.º 6.548.501).

**Sustancias de análisis y patrón de dosificación**

El GHRP-6 y las muestras de análisis se disolvieron en un medio de 9 % HPBCD/0,9 % NaCl. Inmediatamente después de la administración oral de metilcelulosa (2 %) que contiene rojo de fenol (0,05 %) (2 ml/rata), se administraron las sustancias de análisis o el medio (9 % HPBCD/0,9 % NaCl) de manera intravenosa (i.v.) a un volumen de dosificación de 5 ml/kg.

**Animales**

LASCO (A Charles River Licensee Corporation, Taiwán) proporcionó ratas Wistar macho. El espacio asignado para 6 animales era de 45 x 23 x 15 cm. Los animales estaban alojados en jaulas APEC® y se mantenían en un entorno a una temperatura (22 °C - 24 °C) y con una humedad (60 % - 80 %) controladas con ciclos de 12 h de luz, 12 h de oscuridad durante al menos una semana en el laboratorio antes de ser usadas. Se disponía libremente de comida para ratas de laboratorio estándar (Lab Diet, Rodent Diet, PMI Nutrition International, Estados Unidos) y agua potable. Todos los aspectos de este trabajo incluyendo el alojamiento, la experimentación y el desechado de animales se llevaron a cabo según lo dispuesto en la *Guía para el cuidado y el uso de animales de laboratorio* (National Academy Press, Washington, D. C., 1996).

**15 Productos químicos**

Glucosa (Sigma, Estados Unidos), Metoclopramida-HCl (Sigma, Estados Unidos), Metilcelulosa (Sigma, Estados Unidos), NaOH (hidróxido de sodio, Wako, Japón), salino carente de pirógenos (Astar, Taiwán), rojo de fenol sal sódica (Sigma, Estados Unidos) y ácido tricloroacético (Merck, Estados Unidos).

**Equipamiento**

Tira de 8 pocillos (Costar, Estados Unidos), placa de 96 pocillos (Costar, Estados Unidos), caja de animales (ShinTeh, R. O. C.), separador centrífugo (Kokusan, H-107, Japón), jeringa de vidrio (1 ml, 2 ml, Mitsuba, Japón), aguja hipodérmica (25G x 1", TOP Corporation, Japón), microtubo (Treff, Suiza), pHmetro (Hanna, Estados Unidos), Pipetman (P100, Gilson, Francia), boquillas de pipeta (Costar, Estados Unidos), aguja oral para ratas (Natsume, Japón), Spectra Fluor plus (Austria), tijeras de acero inoxidable (Klappencker, Alemania) y forceps de acero inoxidable (Klappencker, Alemania).

**Ensayo**

Las sustancias de análisis fueron administradas cada una de manera intravenosa a un grupo de 5 ratas macho Wistar en ayunas toda la noche y que pesaban  $200 \pm 20$  g inmediatamente después de administrarles oralmente metilcelulosa (2 %) con rojo fenol (0,05 %) a 2 ml/animal. Los animales fueron sacrificados 15 minutos después. Se extrajo inmediatamente el estómago, se homogeneizó en 0,1 N NaOH (5 ml) y se centrifugó. Siguiendo la precipitación de proteínas mediante 20 % de ácido tricloroacético (0,5 ml) y la realcalización del sobrenadante con 0,1 N NaOH, se determinó el rojo fenol total remanente en el estómago mediante un procedimiento colorimétrico a 560 nm. Se considera significativo un aumento del 30 % o más ( $\geq 30$  %) en el vaciado gástrico, encontrado como la disminución en la concentración de rojo fenol en el estómago en relación con el grupo de control del aglutinante.

La Figura 7 y los ejemplos que se muestran A continuación, muestran los resultados para dos compuestos representativos de la divulgación.

**F. Vaciado gástrico y tránsito intestinal en un modelo de íleo posoperatorio en una rata**

Este modelo clínicamente relevante para íleo posoperatorio está adaptado del de Kalff (Kalff, J.C.; Schraut, W.H.; Simmons, R.L.; Bauer, A.J. "Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus", *Ann. Surg.* 1998, 228, 652-663). También se pueden emplear otros modelos conocidos para estudiar el efecto de los compuestos de la divulgación (Trudel, L.; Bouin, M.; Tomasetto, C.; Eberling, P.; St-Pierre, S.; Bannon, P.; L'Heureux, M.C.; Poitras, P. "Two new peptides to improve posoperative gastric ileus in dog", *Peptides*, 2003, 24, 531-534; (b) Trudel, L.; Tomasetto, C.; Rio, M.C.; Bouin, M.; Plourde, V.; Eberling, P.; Poitras, P. "Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric posoperative ileus in rats", *Am. J. Physiol.* 2002, 282, G948-G952).

**Animales**

1. Rata, Sprague-Dawley, macho, ~300 g.
2. En ayunas toda la noche anterior al estudio.

**Inducción de íleo posoperatorio (POI)**

1. Anestesia de isoflurano en condiciones estériles.
2. Incisión por la línea media abdominal.
3. Los intestinos y el intestino ciego se visceraron y se mantuvieron húmedos con salino.
4. Se manipularon los intestinos y el intestino ciego a lo largo de toda su extensión con aplicadores de algodón.

húmedo análogos a la sutura del intestino en el entorno clínico. Se calculó que este procedimiento durara 10 min.  
5. Se volvieron a colocar con cuidado los intestinos en el abdomen y se cosió la herida abdominal en condiciones estériles.

#### Dosificación

- 5 1. Se permitió que la rata se recuperara de la anestesia de isoflurano.
2. Los compuestos de análisis (o medio) se administraron de manera intravenosa a través de un catéter implantado previamente en la yugular.
3. Inmediata alimentación forzada intragástrica de metilcelulosa (2 %) marcada con radioactivo  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $t=0$ .

#### Experimental

- 10 1. A los  $t = 15$  min, se le practicó la eutanasia al animal con  $\text{CO}_2$ .
2. Inmediatamente se ligaron el estómago y secciones de 10 cm a lo largo del intestino delgado, se cortaron y se colocaron en tubos para la medición de  $^{99m}\text{Tc}$  en espectrómetro gamma.
3. Se midieron el vaciado gástrico y el tránsito del intestino delgado calculando la media geométrica.

$$\text{Media geométrica} = \sum (\% \text{radiocatividad total} \times \text{número de segmento}) / 100$$

- 15 Los resultados se describen en la gráfica de la Figura 8 e indican que el Compuesto **298** a  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  (i.v.  $n = 5$ ) mejora significativamente el íleo posoperatorio en comparación con el POI+ ratas tratadas mediante el aglutinante. En los ejemplos incluidos A continuación, se presentan más resultados.

#### G. Respuesta de la hormona de crecimiento a los compuestos de análisis

- Los compuestos de la divulgación pueden ser probados del mismo modo en diferentes modelos de animales por su efecto sobre la liberación de GH. Por ejemplo, ratas (Bowers, C.Y.; Momany, F.; Reynolds, G.A.; Chang, D.; Hong, A.; Chang, K. *Endocrinology*, 1980, 106, 663-667), perros (Hickey, G.; Jacks, T.; Judith, F.; Taylor, J.; Schoen, W.R.; Krupa, D.; Cunningham, P.; Clark, J.; Smith, R.G. *Endocrinology*, 1994, 134, 695-701; Jacks, T.; Hickey, G.; Judith, F.; Taylor, J.; Chen, H.; Krupa, D.; Feeney, W.; Schoen, W.R.; Ok, D.; Fisher, M.; Wyratt, M.; Smith, R. J. *Endocrinology*, 1994, 143, 399-406; Hickey, G.J.; Jacks, T.M.; Schleim, K.D.; Frazier, E.; Chen, H.Y.; Krupa, D.; Feeney, W.; Nargund, R.P.; Patchett, A.A.; Smith, R.G. *J. Endocrinol.* 1997, 152, 183-192), y cerdos (Chang, C.H.; Rickes, E.L.; Marsilio, F.; McGuire, L.; Cosgrove, S.; Taylor, J.; Chen, H.Y.; Feighner, S.; Clark, J.N.; Devita, R.; Schoen, W.R.; Wyratt, M.; Fisher, M.; Smith, R.G.; Hickey, G. *Endocrinology*, 1995, 136, 1065-1071; (b) Peschke, B.; Hanse, B.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 1295-1298) han sido utilizados satisfactoriamente para el estudio *in vivo* de los efectos del GHS y sería aplicable del mismo modo para la investigación del efecto de los agonistas de la ghrelina sobre los niveles de GH. La medición de los niveles de GH en plasma tras la administración apropiada de los compuestos de la divulgación se puede llevar a cabo usando radioinmunoensayo a través de procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en la materia (Deghenghi, R.; y col. *Life Sciences* 1994, 54, 1321-1328). Se puede estudiar la unión al tejido utilizando autorradiografía de todo el cuerpo tras administrarle a un animal una dosis de una sustancia de análisis que contiene una etiqueta radioactiva (Ahnfelt-Renne, I.; Nowak, J.; Olsen, U.B. "Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues?" *Endocrine*, 2001, 14, 133-135).

- El siguiente procedimiento se emplea para determinar el patrón temporal y la magnitud de la respuesta de la hormona de crecimiento (GH) a los compuestos de análisis, administrados de manera sistémica o central. Los resultados para el compuesto **298** demostrando su falta de efecto sobre la liberación de GH se presentan gráficamente en la Figura 9. El compuesto **25** otorgó unos resultados similares. En los siguientes ejemplos se presentan mayores detalles.

#### Procedimientos de dosificación y muestreo para estudios *in vivo* de liberación de GH

- Se compraron ratas Sprague Dawley macho adultas (225-300 g) a Charles River Canada (St. Constant, Canadá) y se alojaron individualmente en un ciclo de 12-h luz, 12-h oscuridad (luces encendidas, hora: 0600-1800) en una habitación con la temperatura ( $22 \pm 1^\circ \text{C}$ ) y la humedad controladas. Se disponía libremente de comida de rata Purina (Ralston Purina Co., St. Louis, MO) y agua potable. Para estos estudios, se implantaron cánulas venosas intracerebroventriculares (icv) crónicas e intracardíacas bajo una anestesia por pentobarbital sódico (50 mg/kg, ip) usando conocidas técnicas. La colocación de la cánula icv se verificó tanto por una respuesta positiva a la toma de la inyección de carbacol icv ( $100 \text{ ng}/10 \mu\text{l}$ ) el día después de la cirugía como al colorante azul de metileno en el momento del sacrificio. Después de la cirugía, se colocaron las ratas en cámaras aisladas con comida y agua hasta que el peso corporal volviera a niveles anteriores a la operación (normalmente a los 5-7 d). Durante este tiempo, se trató con las ratas a diario para minimizar cualquier estrés asociado con el tratamiento el día del experimento. El día de la prueba se retiró la comida 1,5 h antes de empezar el muestreo y se devolvió al final. A las ratas que se movían libremente se les inyectó de forma intravenosa una muestra de prueba a varios niveles (3, 30, 300, 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) o salino normal en dos momentos diferentes durante un periodo de muestreo de 6 horas. Se escogieron las horas 1100 y 1300 porque reflejan períodos punta y valle, típicos de secreción de GH, tal como se ha documentado previamente. El péptido de ghrelina humana (5  $\mu\text{g}$ , Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, CA) se usó como control

positivo en los experimentos y se diluyó en suero fisiológico antes de su uso. Con el fin de evaluar las acciones centrales de los compuestos de prueba sobre la liberación de GH pulsátil, se administró icv una dosis 10 veces menor de la muestra de prueba en salino normal en los mismos puntos temporales, 1100 y 1300. Se extrajeron muestras de sangre (0,35 ml) cada 15 min a lo largo del período de muestreo de 6 horas (hora: 1000-1600) de todos los animales. Con el fin de documentar la rapidez de la respuesta de GH al compuesto de prueba, se obtuvo una muestra de sangre adicional 5 min después de cada inyección. Todas las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente, y se separó y guardó el plasma a -20° C para el posterior ensayo de GH. Para evitar perturbaciones hemodinámicas, se volvieron a suspender los hemáties en suero fisiológico y se devolvieron al animal tras la extracción de la siguiente muestra de sangre. Todos los estudios con animales se llevaron a cabo según los procedimientos aprobados por un comité de supervisión del bienestar animal.

#### Procedimiento de ensayo de GH

Se midieron por duplicado las concentraciones de GH en plasma mediante el radioinmunoanálisis (RIA) de doble anticuerpo usando materiales suministrados por el Programa de Distribución de Hormonas NIDDK (Bethesda, MD). Los valores de GH en plasma medios para 5-6 ratas por grupo se presentan en términos de la preparación de referencia de la GH de la rata. La curva estándar era lineal dentro del ámbito de interés. La menor concentración de GH en plasma detectable en las condiciones usadas era aproximadamente de 1 ng/ml. Todas las muestras con valores por encima del ámbito de interés se volvieron a ensayar en diluciones que oscila entre 1:2 y 1:10. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron aceptables para muestras duplicadas de plasma acumulado que contenían una concentración de GH conocida.

#### 4. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos macrocíclicos de la presente divulgación o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos según la divulgación pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas con varias formas de dosificación. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la divulgación, uno o más compuestos, incluyendo isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas estereoquímicas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo se mezclan a fondo con vehículos y aditivos apropiados según las técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia de formulaciones farmacéuticas.

Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una forma salina de los compuestos de la presente divulgación con el fin de permitir su uso o formulación como productos farmacéuticos y que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es biológicamente o de otra manera indeseable. Ejemplos de tales sales se describen en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wermuth, C.G. and Stahl, P.H. (eds.), Wiley-Verlag Helvetica Acta, Zürich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]. Ejemplos de dichas sales incluyen sales de metal alcalino y sales de adición de ácidos y bases libres. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicollatos, tartratos, metanosulfonatos, etano sulfonatos, propanosulfonatos, toluenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si un compuesto de la divulgación es una base, se podría preparar una sal deseada mediante cualquier procedimiento adecuado conocido por aquellos expertos en la materia, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico como por ejemplo, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, incluyendo, pero sin limitación, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, como el ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, como el ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, como el ácido aspártico o el ácido glutámico, ácido aromático, como el ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, como el ácido pág.-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido ciclohexilaminosulfónico o similares.

Si un compuesto de la divulgación es un ácido, se puede preparar una sal deseada mediante cualquier procedimiento adecuado conocido por aquellos expertos en la materia, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Algunos ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos como la glicina, la lisina y la arginina; amoníaco; aminas primarias, secundarias o terciarias como la etilendiamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, dietanolamina, colina y procaína, y aminas cíclicas, como la piperidina, la morfolina y la piperazina; así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Los vehículos y aditivos usados para dichas composiciones farmacéuticas pueden presentar una variedad de formas dependiendo del modo de administración anticipado. Así, algunas composiciones para la administración oral pueden ser, por ejemplo, preparaciones sólidas, como comprimidos, comprimidos recubiertas de azúcar, cápsulas duras, cápsulas blandas, gránulos, polvos y similares, con vehículos y aditivos adecuados como almidones, azúcares, aglutinantes, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, agentes desintegradores y similares. Debido a su facilidad de uso y una mayor adhesión del paciente, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosificación oral con más ventajas para muchos síndromes médicos.

De manera similar, las composiciones para preparaciones líquidas incluyen soluciones, emulsiones, dispersiones, suspensiones, jarabes, elixires y otras por el estilo con vehículos y aditivos adecuados como el agua, alcoholes, aceites, glicoles, conservantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de suspensión y otros por el estilo. Las preparaciones típicas para la administración parenteral comprenden el ingrediente activo con un vehículo como agua esterilizada o un aceite parenteralmente aceptable incluyendo glicol polietileno, pirrolidina de polivinilo, lecitina, aceite de maní o aceite de sésamo, también se pueden incluir otros aditivos para ayudar a la solubilidad o a la conservación. En el caso de una solución, puede ser liofilizado en polvo y después reconstituirlo inmediatamente antes de su uso. Para las dispersiones y las suspensiones, se incluyen entre los vehículos y aditivos adecuados gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites.

Las composiciones farmacéuticas según las formas de realización de la presente divulgación incluyen aquellas adecuadas para su administración oral, rectal, tópica, por inhalación (pág. ej. a través de un aerosol), bucal (pág. ej. sublingual), vaginal, tópica (es decir, tanto superficies de piel como mucosas, incluyendo superficies de las vías aéreas), transdérmica y parenteral (pág. ej. subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarticular, intrapleural, intraperitoneal, intratecal, intracerebral, intracraneal, intraarterial o intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y gravedad de la enfermedad en tratamiento y de la naturaleza del agente activo concreto que se está empleando.

Las composiciones para inyección incluirán el ingrediente activo junto con vehículos adecuados incluyendo agua-alcohol-glicol de propileno, agua isotónica, agua esterilizada para inyección (USP), agua con alcohol emulPhor™, cremophor-EL™ u otros vehículos adecuados conocidos por aquellos expertos en la materia. Estos vehículos se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes de solubilización convencionales como el etanol, el glicol de propileno u otros agentes conocidos por aquellos expertos en la materia.

Cuando haya que aplicar los compuestos macrocíclicos de la presente divulgación en forma de soluciones o inyecciones, se pueden emplear los compuestos disolviendo o suspendiéndolos en cualquier diluyente convencional. Los diluyentes pueden incluir, por ejemplo, un salino fisiológico, una solución de Ringer, una solución de glucosa acuosa, una solución de dextrosa acuosa, un alcohol, un éster de ácido graso, glicerol, un glicol, un aceite derivado de una planta o fuentes animales, una parafina y otros por el estilo. Estas preparaciones se pueden preparar según cualquier procedimiento convencional conocido por aquellos expertos en la materia.

Las composiciones para su administración nasal se pueden formular como aerosoles, gotas, polvos y geles. Las formulaciones de aerosol comprenden típicamente una solución o fina suspensión del ingrediente activo en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable. Dichas formulaciones se presentan típicamente en cantidades únicas o multidosis de forma estéril en un recipiente sellado. El recipiente sellado puede ser un cartucho o recambio para su uso con un mecanismo de pulverización. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario como un inhalador nasal de un único uso, un pulverizador con bomba o un dispensador de aerosol provisto de válvula dosificadora dispuesta para repartir una cantidad terapéuticamente efectiva, y cuya eliminación está prevista una vez se ha usado por completo su contenido. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor como por ejemplo gas comprimido, aire o un propulsor orgánico que incluya un fluoroclorohidrocarburo o fluorohidrocarburo.

Las composiciones adecuadas para su administración bucal o sublingual incluyen las grageas, los comprimidos para chupar y los comprimidos, en las que el ingrediente activo se formula con un vehículo como el azúcar y la acacia, el tragacanto o la gelatina y la glicerina.

Las composiciones para su administración rectal incluyen los supositorios que contienen una base de supositorio convencional como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para su administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

Otras composiciones conocidas por aquellos expertos en la materia también pueden aplicarse para su administración percutánea o subcutánea, tal como escayola.

Además, al preparar tales composiciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente o ingredientes activos en mezcla con los componentes necesarios para la formulación de las composiciones, se pueden incorporar otros aditivos convencionales farmacológicamente aceptables, por ejemplo, excipientes, estabilizadores, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes isotonzantes, agentes amortiguadores, antioxidantes y otros por el estilo. Como aditivos, se podrían mencionar, por ejemplo, el almidón, la sacarosa, la fructosa, la dextrosa, la lactosa, la glucosa, el manitol, el

sorbitol, el carbonato de calcio precipitado, la celulosa cristalina, la carboximetilcelulosa, la dextrina, la gelatina, la acacia, tetraacetiletilendiamina (TALED), el estearato de magnesio, el talco, la hidroxipropilmetilcelulosa, el metabisulfito de sodio y otros por el estilo.

5 Según algunas formas de realización, se provee la composición en una forma posológica en dosis unitaria como el comprimido o la cápsula.

Según otras formas de realización, la presente divulgación provee un equipo que incluye uno o más envases que comprenden unidades de dosis farmacéuticas con una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la presente divulgación. La presente divulgación provee además profármacos que comprenden los compuestos descritos en el presente documento. El término "profármaco" pretende referirse a un compuesto que se convierte en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis o metabólicamente en un compuesto específico que es farmacéuticamente activo. El "profármaco" puede ser un compuesto de la presente divulgación que ha sido derivatizado químicamente de forma que: (i) retiene parte, toda o nada de la bioactividad de su compuesto parental farmacológico, y (ii) se metaboliza en un sujeto para producir el compuesto parental farmacológico. El profármaco de la presente divulgación también puede ser un "profármaco parcial" en tanto que el compuesto ha sido derivatizado químicamente de forma que: (i) retiene parte, toda o nada de la bioactividad de su compuesto parental farmacológico, y (ii) se metaboliza en un sujeto para producir un derivado biológicamente activo del compuesto. Se pueden emplear conocidas técnicas para derivatizar compuestos con el fin de proporcionar profármacos. Tales procedimientos pueden utilizar la formación de un ensamblaje hidrolizable con el compuesto.

Además, la presente divulgación provee que los compuestos de la misma puedan ser administrados en combinación con un agente terapéutico usado para prevenir y/o tratar trastornos metabólicos y/o endocrinos, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares, obesidad y trastornos asociados a la misma, trastornos del sistema nervioso central, trastornos genéticos, trastornos hiperproliferativos y trastornos inflamatorios. Algunos agentes ejemplares incluyen los analgésicos (incluyendo analgésicos opioides), anestésicos, antimicrobicos, antibióticos, antiinflamatorios (incluyendo agentes antiinflamatorios no esteroideos, antielmínticos, antieméticos, antihistamínicos, antihipertensivos, antipsicóticos, antiartríticos, antitúxicos, antivirales, fármacos cardioactivos, catárticos, agentes quimioterapéuticos (como los agentes interactivos sobre el ADN, antimetabolitos, agentes interactivos sobre la tubulina, agentes hormonales y agentes como la asparaginasa o la hidroxibuira), corticoides (esteroides), antidepresivos, depresores, diuréticos, hipnóticos, minerales, suplementos nutricionales, parasimpaticomiméticos, hormonas (como la hormona liberadora de corticotropina, adrenocorticotropina, hormona liberadora de hormona de crecimiento, hormona de crecimiento, hormona liberadora de tirotrópina y hormona estimulante del tiroides), sedantes, sulfonamidas, estimulantes, simpaticomiméticos, tranquilizantes, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas y derivados de xantina.

Los sujetos aptos para su tratamiento según la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, sujetos aviarios y mamíferos, siendo preferiblemente mamíferos. Los mamíferos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores (pág. ej. ratas y ratones), lagomorfos, primates, humanos, y otros por el estilo, y mamíferos en el útero. Cualquier sujeto mamífero que necesite ser tratado según la presente divulgación es apropiado. Se prefieren los sujetos humanos. Los sujetos humanos de ambos géneros y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonatal, infancia, juventud, adolescencia, adultez) pueden ser tratados según la presente divulgación.

40 Algunas aves ilustrativas según la presente divulgación incluyen pollos, patos, pavos, gansos, codornices, faisanes, rútidias (pág. ej. avestruz) y pájaros domesticados (pág. ej. loros y canarios), y aves *in-ovo*.

La presente divulgación se ocupa principalmente del tratamiento de sujetos humanos, pero la divulgación también puede llevarse a cabo en sujetos animales, en particular sujetos mamíferos como los ratones, las ratas, los perros, los gatos, el ganado y los caballos con fines veterinarios, y con fines de selección de medicamentos y desarrollo de fármacos.

En el uso terapéutico para el tratamiento de enfermedades en mamíferos (es decir, humanos o animales) para los cuales es efectivo un modulador como un agonista del receptor de ghrelina, se podrían administrar los compuestos de la presente divulgación o una composición farmacéutica apropiada de la misma en una cantidad efectiva. Puesto que la actividad de los compuestos y el grado del efecto terapéutico varía, la dosis real administrada estará determinada por factores reconocidos de manera general como la edad, enfermedad del paciente, vía de reparto y peso corporal del sujeto. La dosis puede oscilar entre 0,1 a alrededor de 100 mg/kg, administrada oralmente 1-4 veces al día. Además, los compuestos se pueden administrar mediante inyección a aproximadamente 0,01 - 20 mg/kg por dosis, con una administración de 1-4 veces al día. El tratamiento podría continuar durante semanas, meses o más tiempo. La determinación de las dosis óptimas para una situación concreta está dentro de las capacidades de aquellos expertos en la materia.

## 5. Procedimientos de uso

Los compuestos de la fórmula I, II y/o III de la presente divulgación se pueden usar para la prevención y el tratamiento de una gama de enfermedades incluyendo, pero sin limitación, trastornos metabólicos y/o endocrinos,

trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares, obesidad y trastornos asociados con la obesidad, trastornos del sistema nervioso central, trastornos genéticos, trastornos hiperproliferativos, trastornos inflamatorios y combinaciones de los mismos en los que el trastorno puede ser el resultado de múltiples enfermedades subyacentes. En algunas formas de realización concretas, la enfermedad o trastorno es el síndrome del colon irritable (IBS por sus siglas en inglés), dispepsia no ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastornos de reflujo gastroesofágico, estreñimiento, colitis ulcerativa, pancreatitis, estenosis pilórica hipertrófica infantil, síndrome carcinoide, síndrome de mala absorción, colitis atrófica, gastritis, estasis gástrica, síndrome de dumping gastrointestinal, diarrea, diabetes que incluye diabetes mellitus (diabetes tipo II), obesidad, síndrome de posgastroenterectomía, enfermedad celíaca un trastorno alimentario u obesidad. En otras formas de realización, la enfermedad o trastorno es una insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica o cardiopatía crónica. Según otras formas de realización, la enfermedad o trastorno es osteoporosis y/o fragilidad, insuficiencia cardíaca congestiva, aceleración de la reparación de una fractura ósea, síndrome metabólico, atenuación de la respuesta catabólica a las proteínas, caquexia, pérdida de proteínas, curación lenta o riesgo de curación lenta de heridas, recuperación lenta o riesgo de recuperación lenta de quemaduras, recuperación lenta o riesgo de recuperación lenta tras cirugía, deterioro o riesgo de deterioro de la fuerza muscular, movilidad restringida o riesgo de movilidad restringida, alteración o riesgo de alteración del grosor de la piel, alteración o riesgo de alteración de la homeostasis metabólica o alteración o riesgo de alteración de la homeostasis renal. En otras formas de realización, la enfermedad o trastorno supone la facilitación del desarrollo neonatal, la estimulación de liberación de hormona de crecimiento en humanos, el mantenimiento de la fuerza y función muscular en los humanos, la inversión o prevención de la fragilidad en los humanos, la prevención de los efectos secundarios catabólicos de los glucocorticoides, el tratamiento de la osteoporosis, la estimulación y el incremento de la masa y la fuerza muscular, la estimulación del sistema inmune, la aceleración de la curación de las heridas, aceleración de la reparación de fracturas óseas, el tratamiento de fallo o insuficiencia renal resultante en un retraso del crecimiento, el tratamiento de la estatura corta, el tratamiento de la obesidad y del retraso del crecimiento, la aceleración en la recuperación y la reducción de hospitalización de pacientes quemados, el tratamiento de retraso del crecimiento intrauterino, el tratamiento de displasia esquelética, el tratamiento del hiperkortisolismo, el tratamiento del síndrome de Cushing, la inducción de liberación de hormona de crecimiento pulsátil, el reemplazo de la hormona de crecimiento en pacientes estresados, el tratamiento de osteocondrodisplasias, el tratamiento del síndrome de Noonan, el tratamiento de la esquizofrenia, el tratamiento de la depresión, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento de la emesis, el tratamiento de la pérdida de memoria, el tratamiento de trastornos reproductivos, el tratamiento de la curación tardía de las heridas, el tratamiento de la privación psicosocial, el tratamiento de la dependencia del respirador; la atenuación de la respuesta catabólica a las proteínas, la reducción de la caquexia y la pérdida de proteínas, tratamiento de la hiperinsulinemia, el tratamiento adyuvante para la inducción de la ovulación, la estimulación del desarrollo tímico, la prevención de la disminución de la función tímica, el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos, la mejoría en la movilidad muscular, el mantenimiento del grosor de la piel, la homeostasis metabólica, la homeostasis renal, la estimulación de osteoblastos, la estimulación de la remodelación ósea, la estimulación del crecimiento del cartílago, la estimulación del sistema inmune en animales de compañía, el tratamiento de trastornos de envejecimiento en los animales de compañía, la estimulación del crecimiento en el ganado y/o la estimulación del crecimiento de lana en las ovejas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un procedimiento para el tratamiento del íleo posoperatorio, caquexia (síndrome de emaciación) como la causada por un cáncer, el SIDA, una enfermedad cardíaca y una enfermedad renal, gastroparesis como la que resulta de la diabetes de tipo I o tipo II otros trastornos gastrointestinales, deficiencia de la hormona de crecimiento, pérdida ósea y otros trastornos relacionados con la edad en un paciente humano o animal que sufre de los mismos, cuyo procedimiento comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de al menos un miembro seleccionado de los compuestos aquí divulgados y que tienen la habilidad de modular el receptor de ghrelina. Otras enfermedades y trastornos tratados por los compuestos descritos en el presente documento incluyen el síndrome del intestino corto, el síndrome de evacuación gastrointestinal rápida, síndrome de posgastroenterectomía, enfermedad celíaca y trastornos hiperproliferativos como los tumores, cánceres y trastornos neoplásicos, así como trastornos hiperproliferativos premalignos y no neoplásicos o no malignos. En concreto, los tumores, cánceres y tejidos neoplásicos que pueden tratarse mediante la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, trastornos malignos como el cáncer de mama, osteosarcomas, angiosarcomas, fibrosarcomas y otros sarcomas, leucemias, linfomas, tumores de seno, cáncer de ovarios, de uretra, de próstata y otros cánceres genitourinarios, de colon, esófago y de estómago y otros cánceres gastrointestinales, cáncer de pulmón, mielomas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer endocrino, cáncer de piel o tumores cerebrales o del sistema nervioso central o periférico, malignos o benignos, incluyendo los gliomas y los neuroblastomas.

Según algunas formas de realización concretas, los compuestos macrocíclicos de la presente divulgación se pueden usar para tratar el íleo posoperatorio. Según otras formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar la gastroparesia. Lo que es aún más, según otras formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar la gastroparesia diabética. Según otra forma de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar la disfunción intestinal inducida por opiáceos. Según otras formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar la pseudoobstrucción intestinal crónica.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" no significa necesariamente la cura o la completa eliminación del trastorno o síntomas asociados con el mismo.

La presente divulgación proporciona además procedimientos de tratamiento de un caballo o canino para un trastorno gastrointestinal que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador que tiene la estructura de fórmula I, II y / o III. En algunas formas de realización, el trastorno gastrointestinal es íleo o cólico.

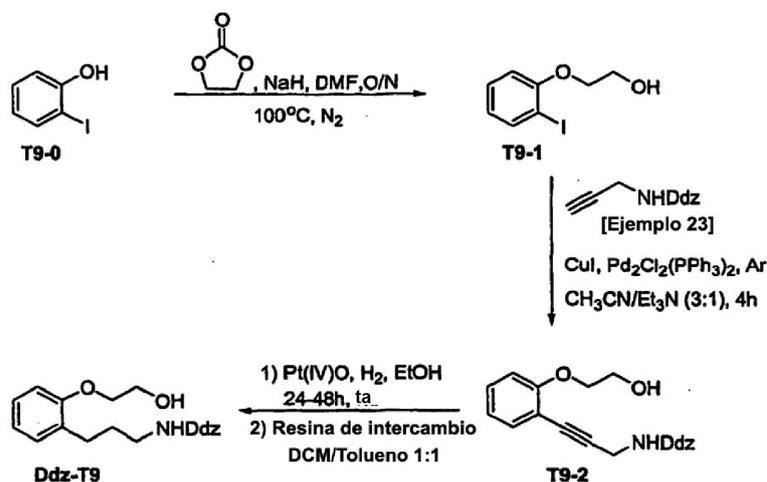
Los compuestos de la presente divulgación se pueden emplear además para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una gama de enfermedades que incluyen, pero sin limitación, trastornos metabólicos y/o endocrinos, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares, trastornos genéticos, trastornos hiperproliferativos y trastornos inflamatorios.

A continuación, se describirán otras formas de realización de la presente divulgación en relación con los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

#### Síntesis de amarres

##### A. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T9



**Fase T9-1:** A una solución de 2-yodofenol (**T9-0**, 200 g, 0,91 mol, 1,0 equiv.) en DMF (DriSolv®, 560 ml) se le añade hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (3,64 g, 0,091 mol, 0,1 equiv.) por partes (se ve evolucionar el hidrógeno). Se calienta la reacción durante 1 h a 100 °C en nitrógeno, posteriormente se añade carbonato de etileno y se calienta la mezcla de reacción toda la noche a 100 °C. Se monitoriza la reacción mediante cromatografía de capa fina (TLC por sus siglas en inglés) (condiciones: 25/75 EtOAc/hex; R<sub>f</sub>: 0,15, detección: UV, CMA). Se deja enfriar la mezcla de reacción, después se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite residual se diluye en Et<sub>2</sub>O (1,5 L), después se lava secuencialmente con 1 N hidróxido de sodio (3x) y salmuera (2x), se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después se evapora el filtrado a presión reducida. El producto bruto se destila al vacío (200 μm Hg) a 110-115 °C para proporcionar T9-1.

**Fase T9-2:** Se desgasificó una solución de **T9-1** (45,1 g, 0,171 mol, 1,0 equiv.) y Ddz-propargilamina (sintetizada mediante procedimientos de protección estándar, 59,3 g, 0,214 mol, 1,25 equiv.) en acetonitrilo (DriSolv®, 257 ml) pasando argón a través de la solución durante 10-15 min. A esto se le añadió Et<sub>3</sub>N (85,5 ml, agitado toda la noche con CaH<sub>2</sub>, después destilado) y se purgó de nuevo la mezcla borboteando argón, esta vez durante 5 min. Se añade yoduro de cobre (I) cristalizado (1,14 g, 0,006 mol, 0,035 equiv.) y trans-dicloro-bis(trifenilfosfina) paladio (II) (Strem Chemicals, 3,6 g, 0,0051 mol, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla de reacción durante 4 h en argón a temperatura ambiente. Después de 5-10 min, la mezcla de reacción se volvió negra. Se monitorizó la reacción mediante TLC (condiciones: 55/45 EtOAc/hex). Una vez completada, se eliminó el disolvente a presión reducida a sequedad y después se diluyó el aceite residual con 1 L de un solución de DCM al 15 % en una solución de Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava con tampón de citrato pH 4-5 (3x), bicarbonato sódico acuoso saturado (2x), y salmuera (1x), después se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el filtrado a presión reducida. Después el producto bruto obtenido se purifica mediante relleno en seco empezando con 30 % EtOAc/Hex (4-8 l) incrementando después un 5 % EtOAc hasta el 55 % de EtOAc/Hex para proporcionar **T9-2** en forma de jarabe marrón (rendimiento: 65,8 g, 93,2 %).

**Fase T9-3:** A una solución de Ddz-amino-alcohol **T9-2** (65,8 g, 0,159 mol, 1,0 equiv.) en etanol 95 % en nitrógeno se le añadió óxido de platino (IV) (3,6 g, 0,016 mol, 0,1 equiv.) y posteriormente el gas de hidrógeno burbujeo en la solución durante 2 h. La mezcla se agitó durante toda la noche, manteniendo una atmósfera de hidrógeno usando un

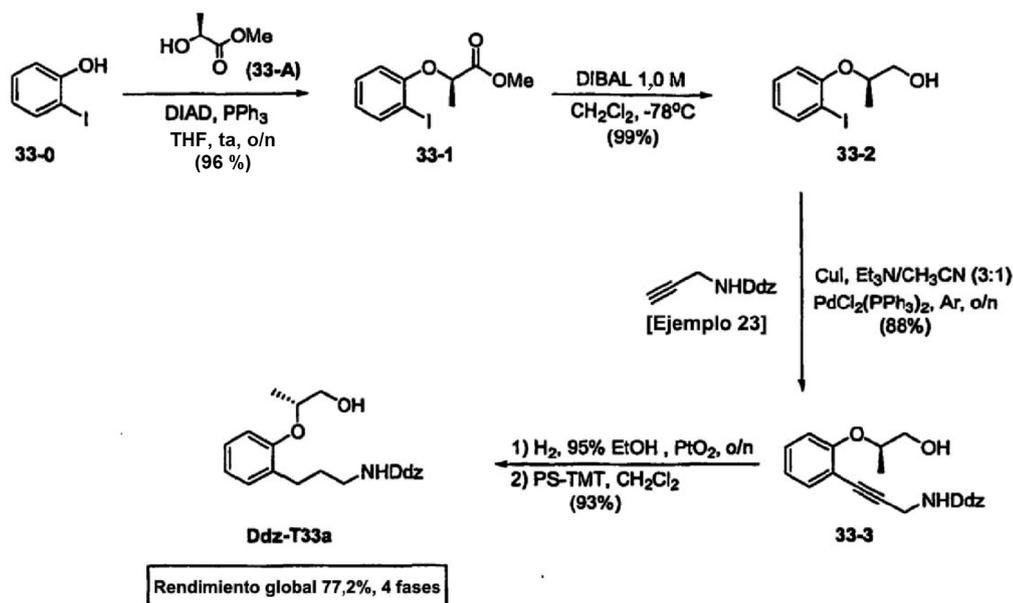
globo. Se monitorizó la reacción mediante resonancia magnética nuclear RMN <sup>1</sup>H hasta su compleción. Una vez completa la reacción, se burbujeó nitrógeno durante 10 min para eliminar el exceso de hidrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida, después se diluye con EtOAc, se filtra a través de un lecho de gel de sílice y se lava la sílice con EtOAc hasta que no se eluye más material tal como verifica el TLC (55/45 EtOAc/hex). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se diluye en DCM (500 ml) y se añadieron 4 equiv. de resina de intercambio y se removió la suspensión durante toda la noche. Para esta última fase se utilizó cualquiera de estas tres resinas: se prefiere la resina MP-TMT (Argonaut Technologies, Foster City, CA, 0,73 mmol/g) pero otras, por ejemplo, la PS-TRIS (4,1 mmol/g) y la Si-Triamine (Silicycle, Quebec City, QC, 1,21mmol/g) también se pueden emplear de manera efectiva. La resina se filtró y se lavó con DCM, se evaporó el disolvente a presión reducida, después se secó al vacío (bomba de aceite) para proporcionar el producto. El rendimiento de **Ddz-T9** desde **T9-0** en una escala de 65 g fue de 60,9 g (91 %)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19-7,01, (m, 2H), 6,92-9,83 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,34 (t, 1H), 5,17 (t a, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,01 (c a, 2H), 2,66 (t, 3H), 1,26 (s a, 8H);

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 160,9, 156,8, 155,6, 149,6, 130,4, 127,5, 121,2, 111,7, 103,2, 98,4, 80,0, 69,7, 61,6, 55,5, 40,3, 30,5, 29,3, 27,4 ppm.

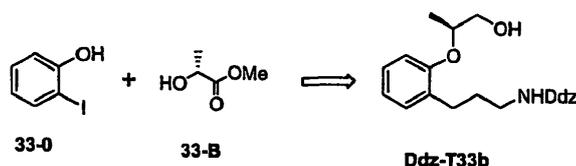
También se puede sintetizar el amarre **T9** a partir de otra molécula de anclaje mediante reducción como en la fase T9-3 o con otros catalizadores de hidrogenación apropiados conocidos por aquellos expertos en la materia.

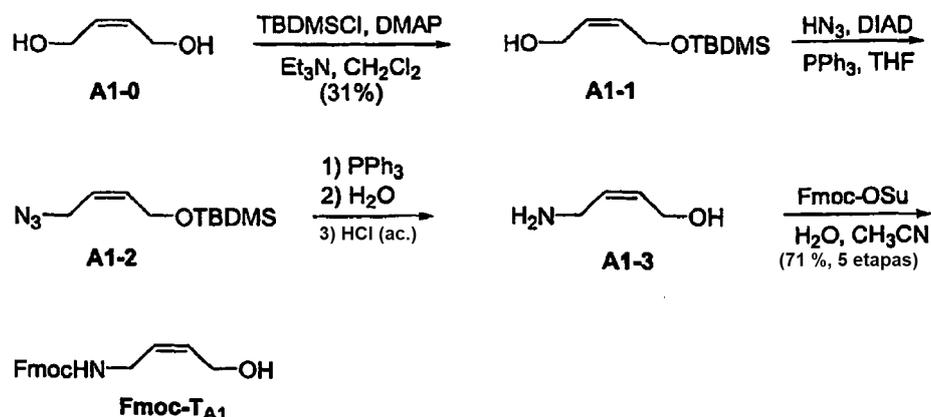
### B. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T33a y T33b



La construcción del (R)-isómero de este amarre (**T33a**) se llevó a cabo a partir de 2-yodofenol (**33-0**) y lactato de (S)-metilo (**33-A**). La Reacción de Mitsunobu de **33-0** y **33-A** continuó con la inversión de la configuración en un rendimiento excelente para proporcionar **33-1**. La reducción del éster al alcohol correspondiente (**33-2**) también ocurrió a alto rendimiento y le siguió la reacción de Sonogashira con Ddz-propargilamina. El alquino en el producto de ensamblaje resultante, **33-3**, se redujo mediante hidrogenación catalítica. Las pruebas diagnósticas con resina de intercambio proporcionaron el producto deseado, **Ddz-T33a**.

La síntesis del (S)-enantiómero (**Ddz-T33b**) se llevó a cabo de manera idéntica con un rendimiento comparable empezando por el lactato (R)-metilo (**33-B**)



C. Procedimiento estándar para la síntesis del precursor de amarre RCM-T<sub>A1</sub>

5 Fase A1-1. A una solución de diol **A1-0** (50 g, 567 mmol, 1,0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 L) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (34,5 ml, 341 mmol, 0,6 equiv.) y DMAP (1,73 g, 14,2 mmol, 0,025 equiv.). Se añadió TBDMSCl (42,8 g, 284 mmol, 0,5 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a esta mezcla a temperatura ambiente a lo largo de 4 h con una bomba de jeringa. La reacción se monitorizó mediante TLC [EtOAc/hexanos (30:70); detección: KMnO<sub>4</sub>; R<sub>f</sub> = 0,39], lo que reveló el material de partida, el compuesto monoprotegido y el compuesto diprotegido. La mezcla se agitó durante la noche, se lavó con H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl (ac.) saturado y salmuera, y posteriormente se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos, 30:70) para proporcionar el alcohol **A1-1** monoprotegido deseado (rendimiento: 31 %).

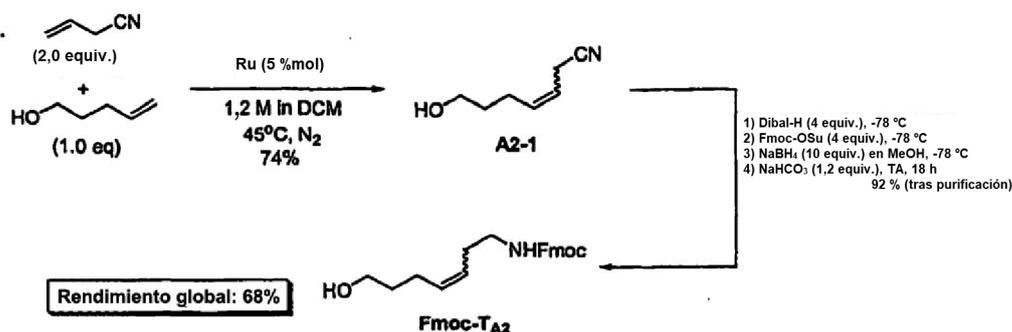
10 Fase A1-2. A una solución de alcohol **A1-1** (26,5 g, 131 mmol, 1,0 equiv.) en THF (130 ml) a 0 °C se le añadió PPh<sub>3</sub> (44,7 g, 170 mmol, 1,3 equiv.). Se añadió lentamente una solución recién preparada y titulada de 1,3 M de HN<sub>3</sub> (149 ml, 157 mmol, 1,5 equiv.) a esta mezcla, después se le añadió también lentamente DIAD (32 ml, 163 mmol, 1,25 equiv.). Esto resultó en una reacción exotérmica. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h con una monitorización de la reacción mediante TLC [EtOAc/hexanos (30:70); detección: KMnO<sub>4</sub>; R<sub>f</sub> = 0,77]. Se obtuvo el compuesto **A1-2**, pero no se aisló y se usó directamente para la siguiente fase de la solución.

15 Fase A1-3. Se añadió PPh<sub>3</sub> (51 g, 196 mmol, 1,5 equiv.) en porción a la solución de **A1-2** y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se mantuvo allí durante 3 h. después se añadió H<sub>2</sub>O (24 ml, 1331 mmol, 10 equiv.). Se calentó esta mezcla a 60 °C toda la noche. Se monitorizó la reacción mediante TLC [EtOAc/hexanos (1:9); detección: KMnO<sub>4</sub>; R<sub>f</sub> = base]. Después de enfriarse, se añadió una solución de 2 N HCl (327 ml, 655 mmol, 5,0 equiv.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h para obtener el **A1-3** en solución, la cual se utilizó directamente en la siguiente fase. TLC [DCM/MeOH/30 % NH<sub>4</sub>OH (7:3:1); detección: KMnO<sub>4</sub>; R<sub>f</sub> = 0,32].

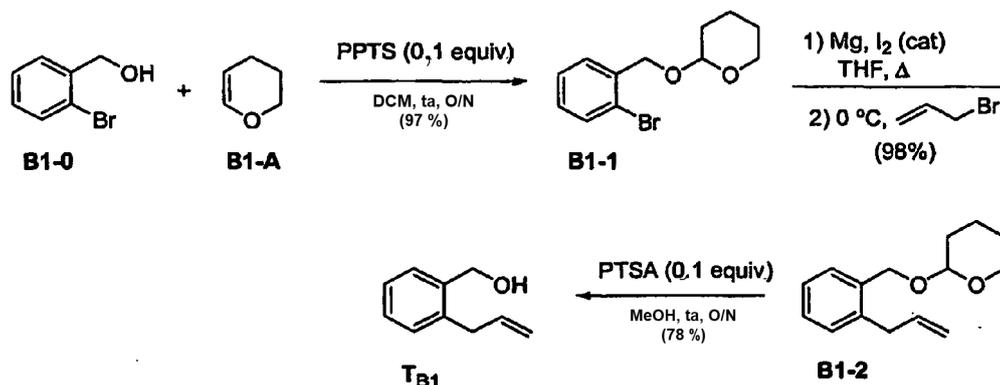
20 Fase A1-4. Para la siguiente transformación, se evaporó THF a presión reducida de la mezcla de reacción anteriormente mencionada y se extrajo la fase acuosa remanente con Et<sub>2</sub>O (5 x 150 ml) y CHCl<sub>3</sub> (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se monitorizaron mediante TLC y si se observaba cualquier **A1-3**, se extraía después la fase orgánica con HCl 2 N. La fase acuosa se neutralizó cuidadosamente a pH 8 con 10 N NaOH. Se añadió CH<sub>3</sub>CN (400 ml) a esta solución acuosa y también se añadió lentamente Fmoc-OSu (41,9 g, 124 mmol, 0,95 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (400 ml) en 50 min. Se agitó la solución a temperatura ambiente toda la noche. El progreso de reacción se monitorizó mediante TLC [EtOAc/hexanos (1:1); detección: ninhidrina; R<sub>f</sub> = 0,27]. Se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, y posteriormente la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo sólido obtenido se mezcló con H<sub>2</sub>O (120 ml), se agitó 30 min, se filtró (con el fin de eliminar el subproducto de succinimida) y se secó durante toda la noche al vacío (bomba de aceite). Se purificó el sólido mediante cromatografía flash [gradiente: EtOAc/hexanos (50:50) a EtOAc/hexanos (70:30), con el cambio de eluyente una vez eliminado el Fmoc-OSu tal como indicaba la TLC] con el fin de proporcionar el compuesto **T<sub>A1</sub>** en forma de sólido de color blanco (rendimiento: 71 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (t, 2H), 7,3 (t, 2H), 5,9-5,7 (1H, m), 5,6-5,5 (1H, m), 5,0 (1H, amplio), 4,4 (2H, d), 4,2 (2H, d), 3,9 (2H, amplio), 2,1 (1H, amplio).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 156,8, 144,1, 141,5, 131,9, 128,3, 127,9, 127,3, 125,2, 120,2, 67,0, 58,0, 47,4, 38,0.

D. Procedimiento estándar para la síntesis del precursor de amarre RCM-TA<sub>2</sub>

Se accedió a este material mediante la aplicación de la reacción de metátesis cruzada que se ha demostrado que construye la estructura de carbono. El nitrilo resultante se redujo a la amina, que estaba protegida *in situ* con Fmoc u otro grupo protector apropiado anterior a la sujeción a la resina, la cual se llevó a cabo usando procedimientos químicos de fase sólida conocidos por aquellos expertos en la materia. Este procedimiento estándar también sería aplicable a homólogos de T<sub>A2</sub>.

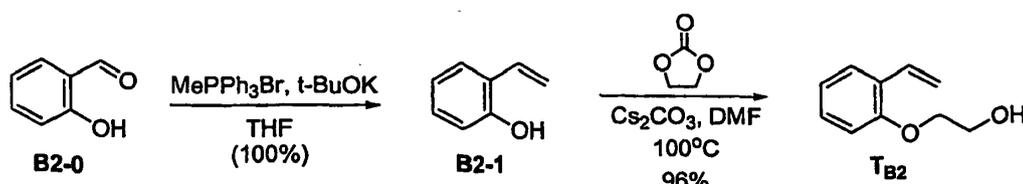
E. Procedimiento estándar para la síntesis del precursor de amarre RCM-T<sub>B1</sub>

10 Fase B1-1. Se añadió dihidropirano (**B1-A**, 22 ml, 241 mmol) a un alcohol 2-bromobencílico (**B1-0**, 30 g, 160 mmol) en DCM (DriSolv<sup>®</sup>, 530 ml) como una solución aproximadamente de 0,3 M. Se añadió pág.-toluenosulfonato de piridinio (PPTS, 4,0 g, 16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción enérgicamente a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadió una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac., 200 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se separó la capa de DCM, se lavó sucesivamente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (ac., 2 x 100 ml) y salmuera (2 x 50 ml), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó el residuo en bruto mediante una columna de relleno de gel de sílice (EtOAc/hexanos (1:9); antes de cargar el material en bruto, se neutralizó la sílice enjuagándolo con 1 % Et<sub>3</sub>N en DCM]. Esto proporcionó el **B1-1** en forma de aceite incoloro (42 g, 97 %). TLC [EtOAc/hexanos (1:9); R<sub>f</sub> = 0,56]

20 Fase B1-2. Se añadieron virutas de magnesio (2,21 g, 90 mmol) a una solución de aproximadamente 0,8 M de **B1-1** (del cual se evaporaron varias porciones de tolueno para eliminar los rastros de agua, 22,14 g, 81,8 mmol) en THF anhidro (destilado de quetil de benzofenona de sodio, 100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción fue iniciada añadiendo virutas de yodo (50 mg, 0,002 equiv). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, en cuyo tiempo la mayor parte de virutas de Mg desaparecieron. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente. En un matraz de fondo redondo secado al fuego, se diluyó bromuro de alilo (6,92 ml, 81,8 mmol) recién destilado con THF anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y enfriado a 0 °C usando un baño de hielo y agua. A esto se le transfirió gradualmente la solución Grignard ahora fría en un periodo de 20-30 min usando una cánula para asegurarse de que las virutas de magnesio no reaccionadas permanecieran en el matraz fuente. Se lavaron los contenidos del matraz con la preparación Grignard (2 x 5 ml THF seco) y se transfirió la solución de lavado a través de la cánula también a la solución de bromuro de alilo. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche en N<sub>2</sub> dejando mientras tanto que se calentara gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.), después se diluyó con 100 ml Et<sub>2</sub>O y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se concentraron a presión reducida para proporcionar **B1-2** (18,54 g, 98 %). TLC [EtOAc/hexanos (1:9); R<sub>f</sub> = 0,53]. Este material se utilizó en la siguiente fase sin una purificación adicional.

**Fase B1-3.** Alcohol 2-(2-propenil)benílico (**T<sub>B1</sub>**). Se disolvió el éter THP en bruto **B1-2** (18,54 g, 80 mmol) en MeOH (160 ml) y se añadió monohidrato del ácido *pá*g.-toluenosulfónico (PTSA, 1,52 g, 8 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche, después se concentró a presión reducida y se diluyó el residuo con Et<sub>2</sub>O (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución de NaHCO<sub>3</sub> 5 % (ac.) (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos, 1:9), para obtener **T<sub>B1</sub>** en forma de aceite de color amarillo pálido (9,2 g, 78 %). TLC [EtOAc/hexanos (1:9), detección: UV, PMA; R<sub>f</sub> = 0,24].

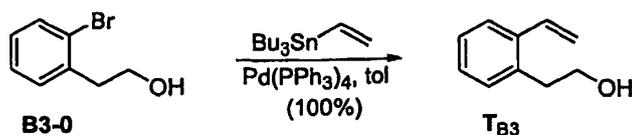
#### F. Procedimiento estándar para la síntesis del precursor de amarre RCM-TB<sub>2</sub>



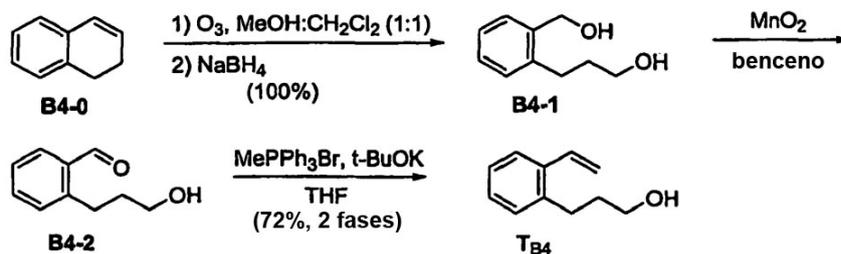
**Fase B2-1.** A una suspensión de MePPh<sub>3</sub>Br (85,7 g, 240 mmol, 2,2 equiv.) en THF (500 ml) se le añadió t-BuOK en porciones (26,9 g, 240 mmol, 2,2 equiv.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h tiempo durante el cual se volvió amarilla. Se enfrió la mezcla resultante a -78 °C, se añadió 2-hidroxibenzaldehído (**B2-0**, 11,6 ml, 109 mmol, 1,0 equiv.) en 10 min, después se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC [EtOAc/hexanos (20:80); detección: UV, CMA; R<sub>f</sub> = 0,25]. Se añadió una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.) y la fase acuosa resultante se extrajo Et<sub>2</sub>O (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos, 30:70) para proporcionar **B2-1** en forma de aceite de color amarillo. Se confirmó la identidad y la pureza mediante RMN <sup>1</sup>H (rendimiento: 100 %).

**Fase B2-2.** A una solución de alcohol **B2-1** (2,0 g, 16,7 mmol, 1,0 equiv.) en DMF a 0 °C se le añadió carbonato de cesio (1,1 g, 3,34 mmol, 0,2 equiv.) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 min. Se calentó la reacción a 100 °C y se añadió carbonato de etileno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante toda la noche. Se monitorizó la reacción mediante TLC [EtOAc/hexanos (30:70); detección: UV, CMA; R<sub>f</sub> = 0,21]. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H<sub>2</sub>O. Se extrajo la fase acuosa resultante con Et<sub>2</sub>O (3x). La fase orgánica se extrajo con salmuera (3x), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un jarabe amarillo (**TB<sub>2</sub>**) (rendimiento: 96 %), que tenía la pureza suficiente (valorado por RMN) para su uso sin una purificación adicional. Nótese que este producto resultó ser inestable en la presencia de ácido.  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7,50 (1H, dd, Ph), 7,22 (1H, td, Ph), 7,05 (dd, 1H, PhCH=CH<sub>2</sub>), 6,98 (1H, t, Ph), 7,90 (1H, d, Ph), 5,75 (1H, dd, PhCH=CH<sub>2</sub>), 5,30 (1H, dd, PhCH=CH<sub>2</sub>), 4,15-4,10 (2H, m, PhOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4,05-3,95 (2H, m, PhOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,05 (1H, s, OH).

#### G. Procedimiento estándar para la síntesis del precursor de amarre RCM-TB<sub>3</sub>



A una solución de alcohol 2'-bromofenético (**B3-0**, 2,0 ml, 14,9 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (50 ml) se le añadieron *tetra*quis(trifenilfosfino)paladio(0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 347 mg, 0,30 mmol, 0,02 equiv.] y viniltributylestano (6,5 ml, 22,4 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 24 h en N<sub>2</sub>. Monitorizar el progreso de la reacción mediante TLC fue difícil puesto que el material de partida y el producto poseían el mismo R<sub>f</sub> [EtOAc/hexanos (30:70)]. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de KF saturado (ac.) en cuyo momento se formó un precipitado. El sólido se eliminó opcionalmente mediante filtración y se extrajo la fase acuosa con DCM (4x). La fase orgánica combinada se extrajo con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos, 30:70) para proporcionar el **TB<sub>3</sub>** en forma de aceite incoloro. Se confirmaron la identidad y la pureza mediante RMN <sup>1</sup>H (rendimiento: 100 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7,57-7,45 (1H, m, Ph), 7,30-7,15 (3H, m, Ph), 7,05 (dd, 1H, PhCH=CH<sub>2</sub>), 5,65 (1H, dd, PhCH=CH<sub>2</sub>), 5,32 (1H, dd, PhCH=CH<sub>2</sub>), 4,85 (2H, t, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,98 (2H, t, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1,50 (1H, s, OH).

H. Procedimiento estándar para la síntesis del precursor de amarre RCM-T<sub>B4</sub>

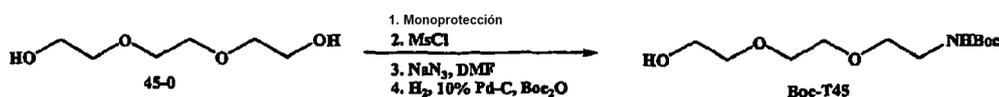
Fase B4-1. Se disolvió 1,2-dihidronaftaleno (**B4-0**, 5,0 g, 38,4 mmol, 1,0 equiv.) en 200 ml de DCM:MeOH (1: 1) y se enfrió la solución hasta -78 °C. Se burbujeó ozono (O<sub>3</sub>) a través de la solución hasta que se desarrolló un color azul. Se monitorizó la reacción mediante TLC [EtOAc/hexanos (30:70); detección: UV, CMA; R<sub>f</sub> = 0,25]. El exceso de O<sub>3</sub> se eliminó después burbujeando N<sub>2</sub> a través de la solución hasta que se disipó el color azul. Se añadió lentamente borohidruro sódico (2,9 g, 76,8 mmol, 2,0 equiv.) a la mezcla, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se monitorizó la reacción mediante TLC [EtOAc/hexanos (30:70); detección: UV, CMA; R<sub>f</sub> = 0,06]. Se añadió lentamente una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.), después se extrajo la fase acuosa con DCM (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **B4-1** en forma de aceite de color amarillo (rendimiento: 100 %). Se confirmó la identidad y la pureza del compuesto mediante un análisis RMN y tenía la suficiente pureza como para usarlo sin mayor manipulación.

Fase B4-2. A una solución de diol **B4-1** (6,38 g, 38,4 mmol, 1,0 equiv.) en benceno (200 ml) se le añadió MnO<sub>2</sub> (85 %, 16,7 g, 192 mmol, 5,0 equiv.) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción mediante TLC [EtOAc/hexanos (50:50); detección: UV, CMA; R<sub>f</sub> = 0,24] y se añadió más MnO<sub>2</sub> (5 equiv.) cada hora hasta que se completó la reacción, típicamente esto requirió de 2 a 3 de dichas adiciones. El MnO<sub>2</sub> se filtró a través de un lecho de Celite, la cual se lavó con EtOAc. El filtrado y lo lavado combinado se evaporó a presión reducida para proporcionar **B4-2**. Se tomó un A RMN <sup>1</sup>H para comprobar la pureza del compuesto resultante, que contenía típicamente pequeñas cantidades de impurezas. Sin embargo, era lo suficientemente puro como para usarlo en la siguiente fase, la cual se llevó a cabo preferentemente el mismo día que esta fase puesto que el producto aldehído (**B4-2**) tenía una estabilidad limitada.

Fase B4-3. A una suspensión de MePPh<sub>3</sub>Br (30,2 g, 84,5 mmol, 2,2 equiv.) en THF (200 ml) se le añadió t-BuOK en porciones (9,5 g, 84,5 mmol, 2,2 equiv.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h tiempo en el cual la solución se tornó de color amarilla. La mezcla de reacción se enfrió hasta los -78 °C, se añadió **B4-2** [6,3 g, 38,4 mmol, 1,0 equiv. (basado en el rendimiento teórico)] a lo largo de 10 min, después se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/hexanos (50:50); detección: UV, CMA; R<sub>f</sub> = 0,33]. Se añadió una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.) y se extrajo la fase acuosa resultante con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos, 40:60) para proporcionar **T<sub>B4</sub>** en forma de aceite de color amarillo. Se empleó RMN para confirmar la identidad y la pureza del producto (rendimiento: 73 %, 2 fases).

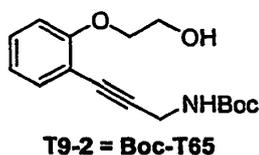
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ppm): 7,55-7,45 (1H, m, Ph), 7,25-7,10 (3H, m, Ph), 7,05 (dd, 1H, PhCH=CH<sub>2</sub>), 5,65 (1H, dd, PhCH=CHH), 5,30 (1H, dd, PhCH=CHH), 3,70 (2H, t, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,80 (2H, t, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1,90-1,80 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1,45 (1H, s, OH).

## I. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T45



La versión protegida de este amarre se obtuvo mediante transformaciones estándar que implican la monoprotección de trietilenoglicol (**45-0**) seguido de una conversión del alcohol restante a un mesilato, desplazamiento con azida y reducción catalítica en presencia de dicarbonato de di-*t*-butilo.

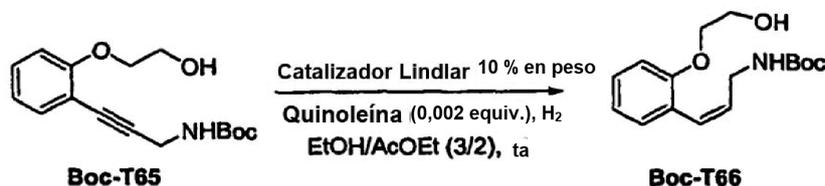
## J. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T65



Véase la preparación de **T9-2** puesto que este amarre es realmente un intermediario en la síntesis del amarre **T9**.

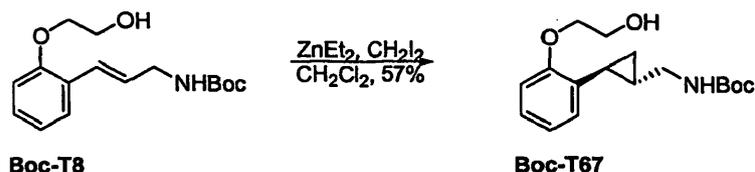
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38-7,35 (d a, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 6,92 (dd, 2H), 4,88 (s a, 1H), 4,16-4,11 (t a, 4H), 3,98-3,95 (t, 2H), 1,46 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,7, 155,8, 133,6, 130,0, 121,3, 114,8, 113,1, 112,9, 90,2, 70,8, 61,4, 28,6

#### 5 K. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre **T66**



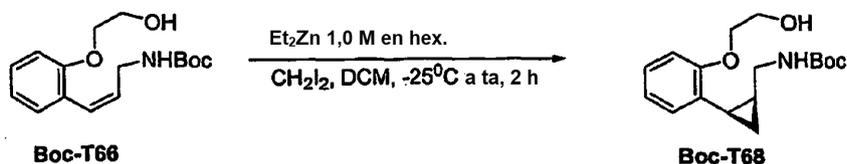
A una solución de alquino (**Boc-T65**, 13,1 g, 45,1 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH/AcOEt (5:1) en  $\text{N}_2$  se le añaden quinoleína (106  $\mu\text{l}$ , 0,9 mmol, 0,02 equiv.) y el catalizador Lindlar (1,3 g, 10 % en peso), después se burbujea hidrógeno en la mezcla. La reacción se monitoriza (cada 30-40 min) mediante RMN  $^1\text{H}$  hasta que la reacción está completa. Después, la reacción se filtra a través de un lecho de Celite y se enjuaga con AcOEt hasta que no hay más material eluyendo. El disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía flash con AcOEt/Hex 15 % a AcOEt/Hex 40 % para proporcionar **Boc-T66** en forma de aceite. (Rendimiento: 7,8 g, 59 %) TLC (45/55 AcOEt/Hex):  $R_f$ : 0,15; detección: UV,  $\text{KMnO}_4$ .  
 10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27-7,21 (td, 1H), 7,15-7,10 (dd, 1H), 7,00,6,85, (m, 2H), 6,62-6,58 (d a, 1H), 5,77-5,70 (dt, 1H),  
 15 4,13-4,03 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,9-3,88 (d a, 2H), 1,46, (s, 9H)

#### L. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre **T67**



A una solución de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1 M en hexanos, 153 ml, 153,6 mmol, 3,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) a  $-20^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (12,4 ml, 153,6 mmol, 3,0 equiv.) (ADVERTENCIA: Se puede desarrollar presión) y se agitó la mezcla a  $-20^\circ\text{C}$  durante 15 min. Después se añadió **Boc-T8** (15,0 g, 51,2 mmol, 1,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción fue monitorizada mediante TLC [(60 % AcOEt: 40 % hexano); detección: UV y CMA;  $R_f$  = 0,39]. La solución fue tratada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (saturado) y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (60 % AcOEt: 40 % hexano) para proporcionar **Boc-T67** en forma de aceite de color amarillo (rendimiento: 57 %).  
 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7,18 (1H, t), 7,03 (1H, d), 6,88 (2H, t), 4,23-4,04 (4H, m), 3,73-3,70 (2H, m), 1,48 (1H, amplio), 1,28 (9H, s), 1,12-1,06 (1H, m), 1,0-0,93 (1H, m), 0,76 (2H, dt).

#### M. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre **T68**

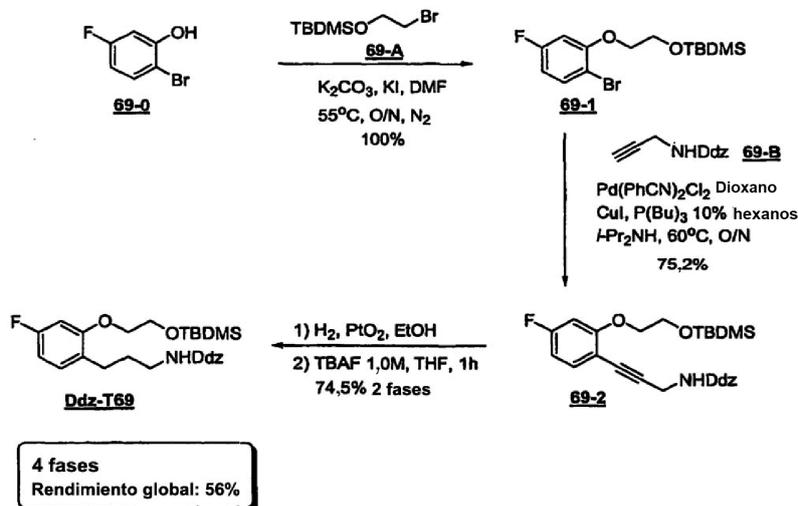


A una solución de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1 M en hexanos, 49,2 ml, 49,2 mmol, 3,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) a  $-20^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (3,9 ml, 49,2 mmol, 3,0 equiv.) y se agitó la mezcla a  $-20^\circ\text{C}$  durante 15 min. Después se añadió lentamente el alqueno (**Boc-T66**, 4,8 g, 16,4 mmol, 1,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La solución fue tratada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (saturado) y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x) y después se lavó con salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía flash (gradiente: 40 %, después 50 % y finalmente 60 % AcOEt en hexanos) para proporcionar **Boc-T68** en forma de aceite de color amarillo (rendimiento: 90,7 %). TLC (60 % AcOEt: 40 % hexanos):  $R_f$ : 0,4; detección: UV, ninhidrina.  
 30  
 35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32-7,20 (td, 2H), 7,10-6,85, (m, 2H), 4,25-4,13 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,41-3,36 (dd, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,04-0,96 (dc, 1H), 0,78-0,73 (c, 1H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 158,0, 130,7, 130,4, 127,9, 127,5, 127,1, 121,2, 121,0, 111,6, 111,2, 79,5, 69,8, 61,5, 28,7, 17,8, 16,8, 7,2

**N. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T69**



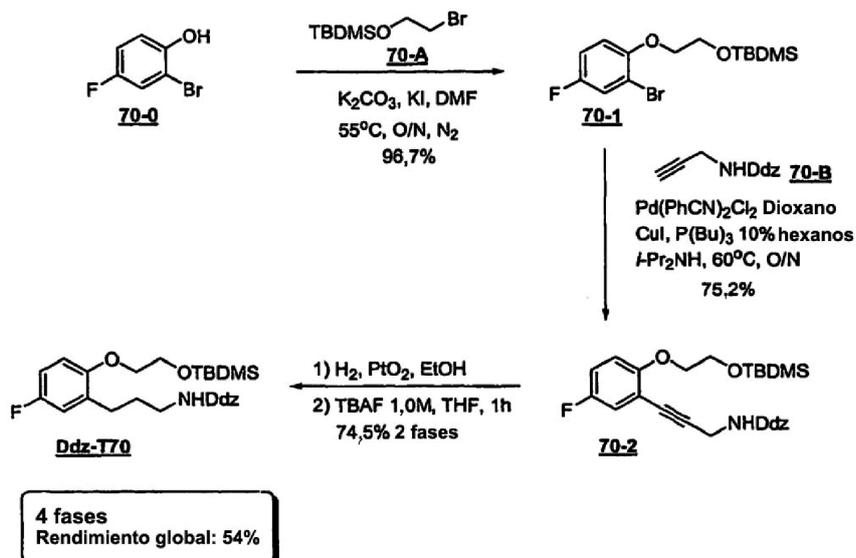
5 TLC (25/75 AcOEt/Hex): R<sub>f</sub>: 0,03; detección: UV, ninhidrina

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06-7,00 (t a, 1H), 6,61-6,52 (m, 4H), 6,35 (m, 1H), 5,12 (t a, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,11-3,04 (c a, 2H), 2,60 (t a, 2H), 1,75 (m, 8H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 163,9, 160,9, 160,6, 157,6, 157,5, 155,6, 149,5, 130,8, 130,6, 125,9, 107,26, 106,9, 103,2, 98,4, 80,8, 77,5, 69,9, 61,3, 60,9, 60,6, 55,4, 40,3, 30,4, 29,3, 26,9,

10 CL-EM (Grad\_A4) t<sub>R</sub>: 8,37 min

**O. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T70**



TLC (25/75 AcOEt/Hex): R<sub>f</sub>: 0,03; detección: UV, ninhidrina

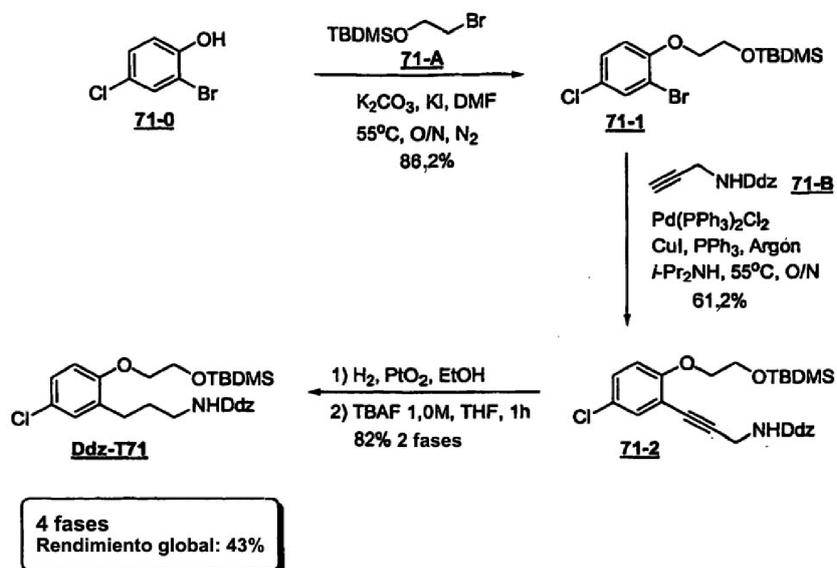
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,84-6,75 (m, 3H), 6,52 (s a, 2H), 6,34 (m, 1H), 5,17 (t a, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,10 (c a, 2H), 2,63 (t a, 2H), 1,74 (m, 8H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 160,9, 158,9, 155,8, 155,6, 152,9, 152,9, 149,5, 132,4, 132,3, 117,1, 116,8, 112,7, 112,6, 103,2, 98,4, 80,8, 70,4, 61,6, 55,5, 40,2, 30,3, 29,3, 27,4.

CL-EM (Grad\_A4) t<sub>R</sub>: 8,29 min

15

## P. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T71



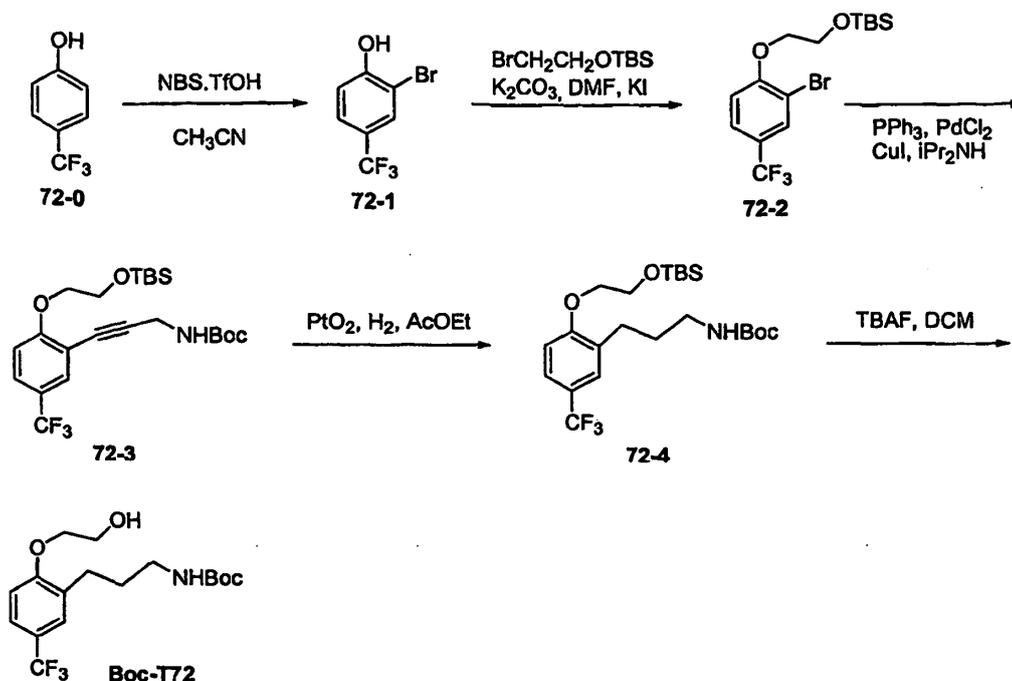
TLC (25/75 AcOEt/Hex): R<sub>f</sub>: 0,03; detección: UV, ninhidrina

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12-7,08 (d a, 2H), 6,76-6,73 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,33 (s a, 1H), 5,15 (t a, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,09 (c a, 2H), 2,61 (t a, 2H), 1,74 (m, 8H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 160,8, 155,6, 155,4, 149,5, 132,4, 130,1, 127,0, 126,0, 112,8, 103,2, 98,4, 80,8, 70,0, 61,4, 55,5, 40,3, 30,2, 29,3, 24,5, 27,4

CL-EM (Grad\_A4) t<sub>R</sub>: 9,60 min

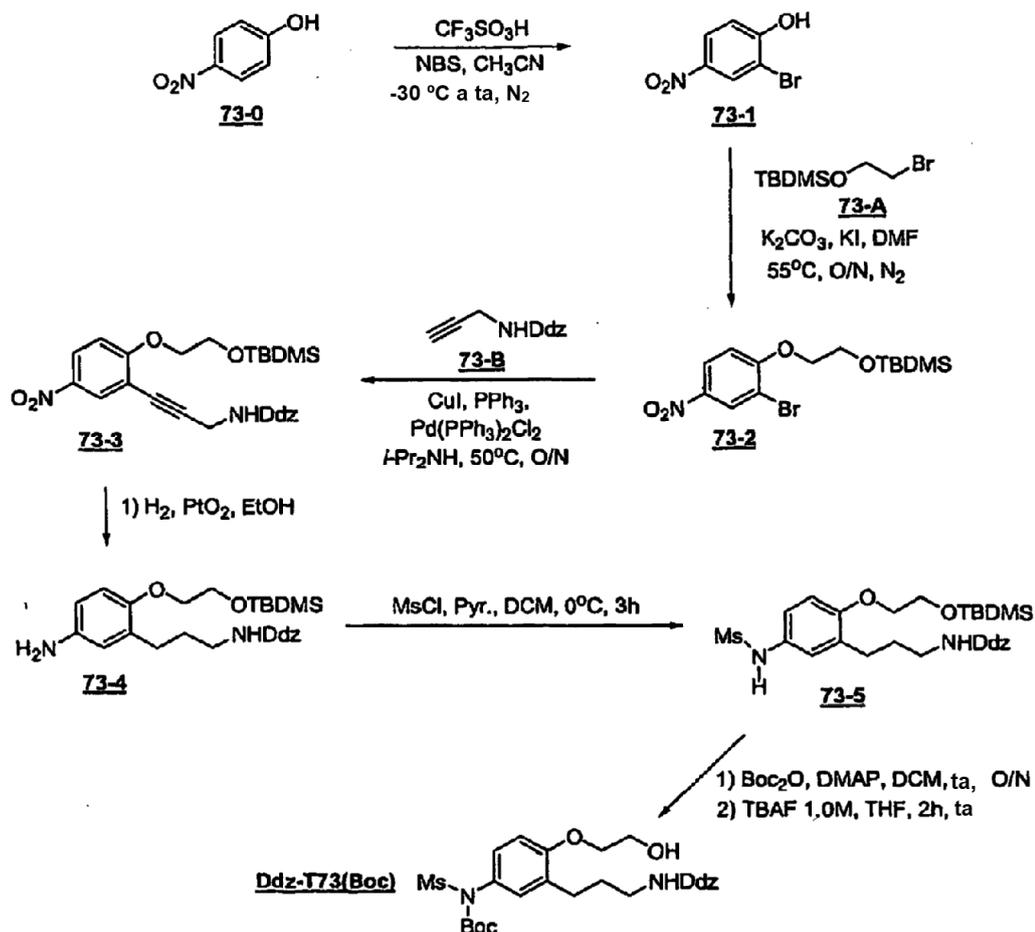
## Q. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T72



10 TLC (1/1, Hex/AcOEt): R<sub>f</sub>: 0,16  
 RMN <sup>1</sup>H (ppm): 1,49 (Boc), 1,8 (CH<sub>2</sub>), 2,7 (CH<sub>2</sub>), 3,1 (CH<sub>2</sub>), 4,0 (CH<sub>2</sub>), 4,1 (CH<sub>2</sub>), 4,9 (NH), 6,9 (CH aromático), 7,35 (CH aromático), 7,4 (CH aromático)  
 RMN <sup>13</sup>C (ppm): 29, 30, 40, 61, 70, 110, 124, 128, 132, 160

15

## R. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T73



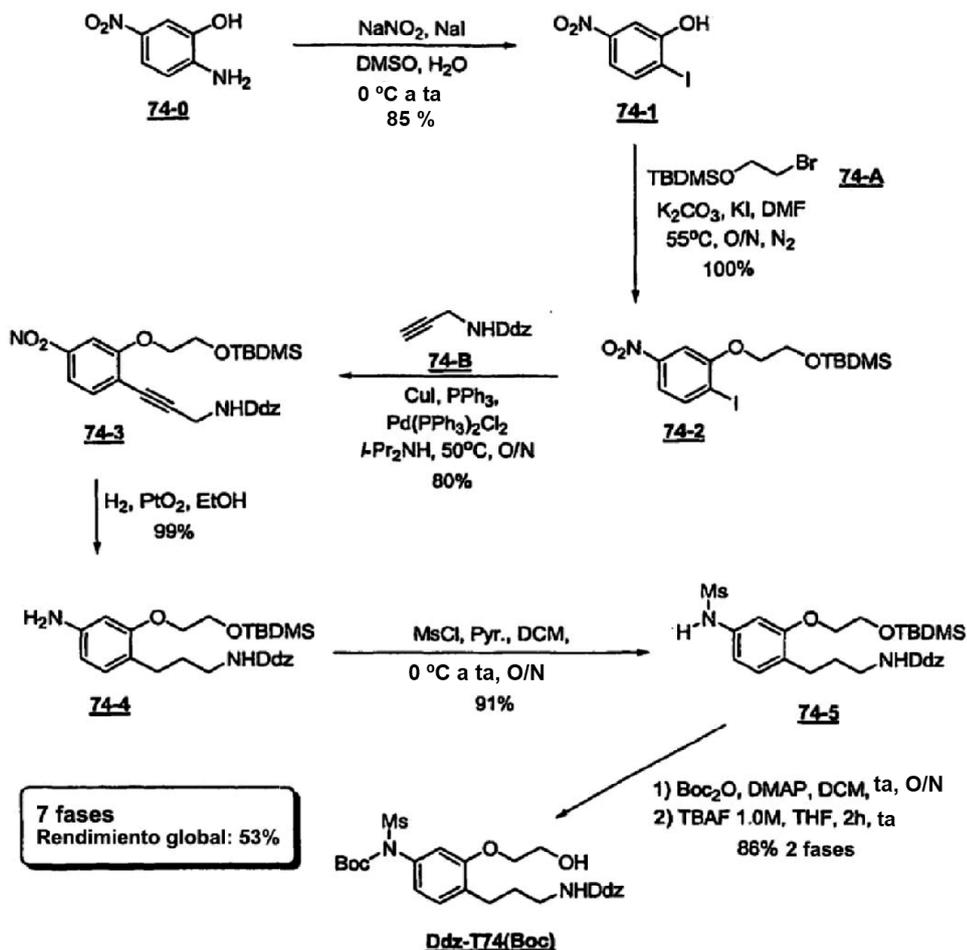
TLC (60/40 AcOEt/Hex):  $R_f$ : 0,11; detección: UV, ninhidrina

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,06-6,99 (m, 2H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,5 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 5,11 (t a, 1H), 4,07(m, 2H), 3,90(t a, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,09 (t a, 2H), 2,64 (t a, 2H), 1,85-1,74 (m, 8H), 1,46 (s a, 9H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,8, 157,1, 155,6, 151,9, 149,5, 131,3, 131,0, 128,43, 128,37, 111,6, 103,2, 98,4, 84,8, 80,8, 69,9, 61,4, 60,6, 55,5, 41,8, 40,2, 30,0, 29,3, 28,1, 27,3 ppm.

CL-EM (Grad\_A4)  $t_R$ : 8,26 min.

## S. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T74



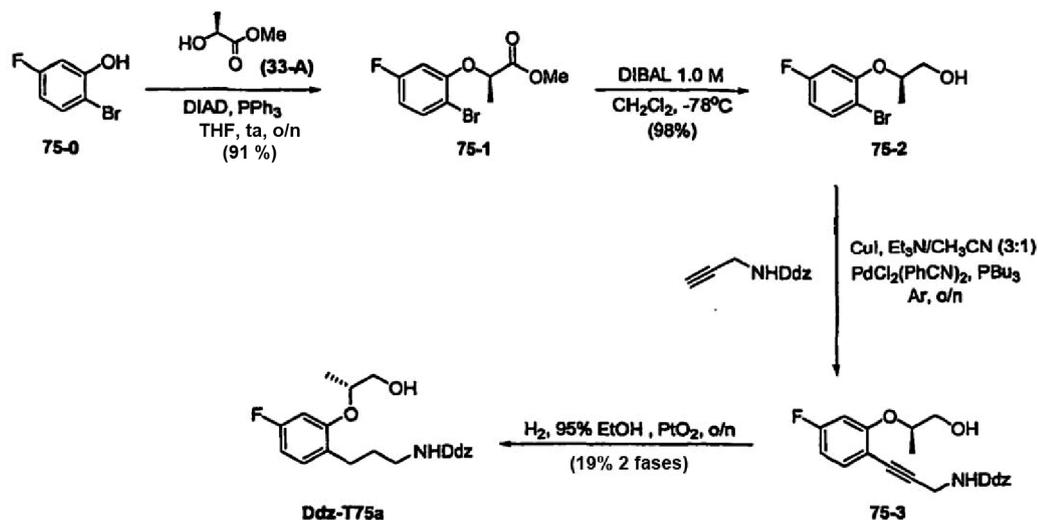
TLC (50/50 AcOEt/Hex): R<sub>f</sub>: 0,09; Detección: UV, CMA

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,14 (d a, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 6,53 (m, 2H), 6,33 (s a, 1H), 5,15 (t a, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,01 (c a, 2H), 2,64 (t a, 2H), 1,75 (m, 8H), 1,47 (s, 9H)

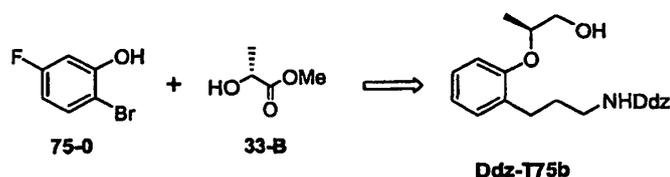
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 156,1, 152,3, 150,8, 147,0, 144,7, 129,8, 126,9, 125,6, 116,8, 108,4, 98,5, 93,6, 80,3, 76,1, 65,1, 56,7, 50,7, 37,1, 35,6, 25,3, 24,5, 23,4, 22,6

CL-EM (Grad\_A4) t<sub>R</sub>: 8,21 min

## T. Procedimiento estándar para la síntesis de los amarres T75a y T75b

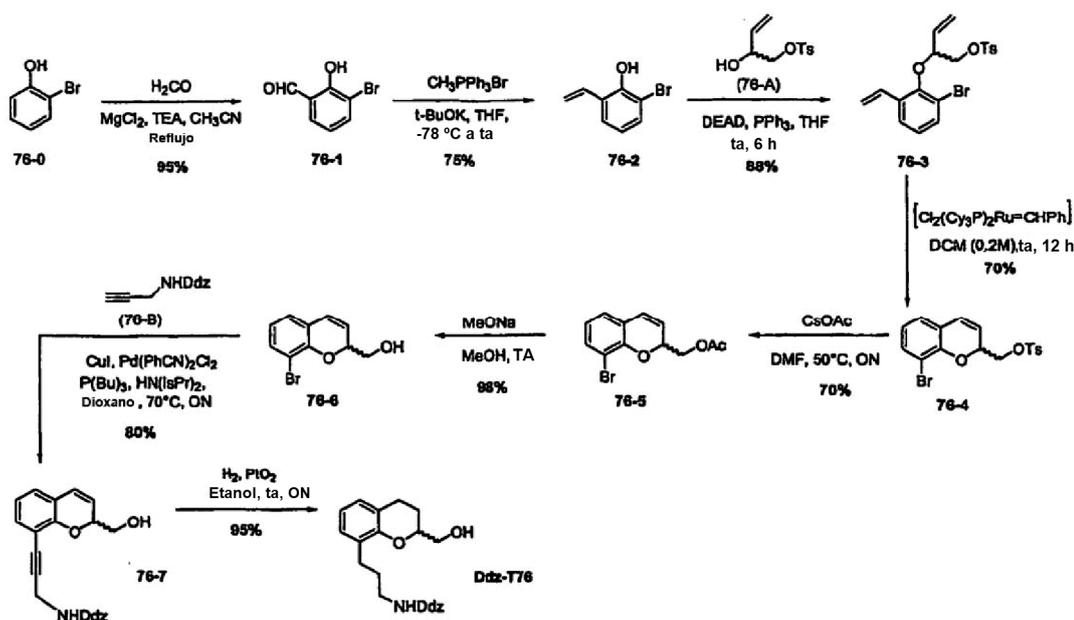


5 La síntesis del derivado fluorado, amarre **T75**, se llevó a cabo de forma análoga al del amarre **T33** empezando desde **33-A** [(S)-metil lactato] y el fenol adecuadamente sustituido **75-0** para proporcionar 4,1 g de **Ddz-T75a** en forma de sólido de color amarillo pálido. A pesar de que las dos primeras fases, la Reacción de Mitsunobu y la reducción DIBAL, fueron de alto rendimiento, 91 % y 98 % respectivamente, el aislamiento del producto final resultó difícil tras la reacción de acoplamiento de Sonogashira e hidrogenación, reduciendo el rendimiento global al 17 %. De nuevo, el (R)-enantiómero correspondiente, **Ddz-T75b**, es accesible sustituyendo el lactato (R)-metil (**33-B**) en el procedimiento superior.



10

## U. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T76



**Fase T76-1. 3-Bromo-2-hidroxi-benzaldehído.** De forma análoga a la hallada en la bibliografía (Hofslokken y col. *Acta. Chemica Scand.* 1999, 53, 258), una suspensión en agitación de 2-bromofenol (**76-0**, 3,5 g, 20 mmol) y paraformaldehído (8,1 g, 270 mmol) en 100 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente se trató con MgCl<sub>2</sub> (2,85 g, 30 mmol) y trietilamina (TEA, 10,45 ml, 75 mmol). La mezcla se agitó enérgicamente a reflujo toda la noche. Después de este periodo de tiempo, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, después se añadieron 30 ml de HCl 5 % y se extrajo el producto con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 4,0 g (95 %) de **76-1**. TLC (hexanos/diclorometano, 3:1): R<sub>f</sub> = 0,3; detección: CMA y UV

**Fase 76-2. 2-Bromo-6-vinil-fenol.** A una solución en agitación de CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>Br (72 g, 0,033 mol) a temperatura ambiente se le añadió, a lo largo de 5 min, una solución de tBuOK (4,1 g, 0,03 mol) en THF (50 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota **76-1** (3 g, 0,015 mol) a lo largo de 15 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Después de este tiempo, se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash usando hexanos/diclorometano (3:1) como eluyente para proporcionar **76-2** en forma de aceite incoloro (2,2 g, 75 %). TLC (hexanos/diclorometano, 3:1): R<sub>f</sub> = 0,5; detección: CMA y UV

**Fase 76-3.** El tosilato **76-A** se sintetizó usando el procedimiento de la bibliografía (Buono y col. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 1671) y después se empleó para **76-3** (Manhas, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 461-463. Nakano, J. *Heterocycles* 1983, 20, 1975-1978). A una solución de **76-2** (2,5 g, 12 mmol), Ph<sub>3</sub>P (4,6 g, 18 mmol) y **76-A** (4,3 g, 18 mmol) en 150 ml de THF se le añadió lentamente dietilazodicarboxilato (DEAD, 3,5 ml, 18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h hasta que la reacción se completó tal como indicaba el análisis de TLC (hexanos/acetato de etilo, 8:2; R<sub>f</sub> = 0,6; detección: CMA y UV). El disolvente se retiró a alto vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash para obtener **76-3** en forma de líquido de color marrón pálido (4,6 g, 88 %).

**Fase 76-4.** Se trató el **76-3** (3,4 g, 8 mmol) con un catalizador Grubbs de segunda generación (0,02 mol%) en 50 ml de DCM (Grubbs, R. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 864-866. Gross, J. *Tet. Lett.* 2003, 44, 8563-8565. Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2343-2351). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró después a alto vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna flash para obtener **76-4** en forma de líquido de color pardo pálido (2,15 g, 70 %). TLC (hexanos/acetato de etilo, 8:2; R<sub>f</sub> = 0,4; detección: CMA y UV).

**Fase 76-5.** A una solución de **76-4** (1,43 g, 0,023 mol) en DMF seco (50 ml) se le añadió acetato de cesio (2,09 g, 0,0109 mol) en una atmósfera de argón. La solución se agitó a 50 °C toda la noche. Después de este tiempo, se retiró el disolvente a alto vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash para obtener **76-5** en forma de líquido de color pardo pálido (0,7 g, 70 %). TLC (hexanos/acetato de etilo, 8:2; R<sub>f</sub> = 0,6; detección: CMA y UV).

**Fase 76-6 (8-Bromo-2H-cromen-2-il)-metanol** A una solución de **76-5** (5,5 g, 0,023 mol) en MeOH seco (150 ml) se le añadió sodio metálico en una cantidad catalizadora en una atmósfera de argón. Después se agitó la solución a temperatura ambiente durante 60 min. o, se añadió resina Amberlite IRA-120 (H<sup>+</sup>) para neutralizar (pH = 7) el exceso de metóxido sódico y se agitó enérgicamente la mezcla durante 10 min. Se retiró la resina mediante filtración y el filtrado se evaporó al vacío. Se recuperó el compuesto puro **76-6** en forma de aceite incoloro (4,5 g, 98 %). TLC (hexanos/acetato de etilo, 7:3): R<sub>f</sub> = 0,3; detección: CMA y UV

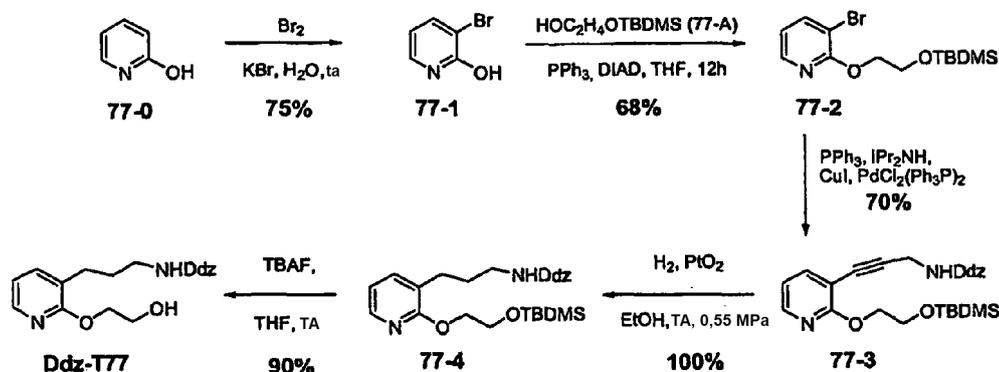
**Fase 76-7.** Se disolvieron el **76-6** (4,5 g, 18 mmol) y la amina Ddz-propargilo (**76-B**, 15,16 g, 55,8 mmol) en dioxano (150 ml) y diisopropilamina (27 ml). La mezcla de reacción fue desgasificada borboteando argón a través de la solución. Se añadió PdCl(PhCN)<sub>2</sub> (430 mg, 1,11 mmol, 0,06 equiv.), CuI (220 mg, 1,11 mmol, 0,06 equiv.) y tributilfosfina (10 % en hexano, 4,4 ml, 2,23 mmol) y se calentó la mezcla hasta los 70 °C y se agitó toda la noche. El disolvente se retiró a alto vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna flash para obtener **76-7** en forma de líquido de color pardo pálido (3,2 g, 80 %). TLC (hexanos/acetato de etilo, 1:1): R<sub>f</sub> = 0,3; detección: CMA and UV,

**Fase 76-8.** El acetileno **76-7** (4,5 g, 0,2 mol) se disolvió en EtOH (150 ml), posteriormente se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió PtO<sub>2</sub> (10 mol%, 450 mg), y la mezcla se purgó con un globo lleno de gas hidrógeno. Después se cargó la mezcla en una bomba Parr, se aclaró con hidrógeno (sencillamente se llena con hidrógeno a 60 psi, después se libera y se rellena, este ciclo de llenar-liberar-rellenar se repite tres veces), y reaccionó con hidrógeno a 60 psi a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite (útese metanol para lavar el lecho) y se concentró el filtrado para proporcionar una muestra prácticamente pura (limpia mediante RMN <sup>1</sup>H), pero coloreada de **Ddz-T76** en rendimiento cuantitativo. Se consiguió una mayor purificación exponiendo este material a cromatografía flash. TLC (hexanos/acetato de etilo, 1:1; R<sub>f</sub> = 0,3; detección: CMA y UV). Puesto que el producto **Ddz-T76** tiene el mismo R<sub>f</sub> que el material de partida (**76-7**), RMN <sup>1</sup>H es la mejor forma para distinguirlos.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,73 (s, 6H), 1,75-1,95 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,75 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (m, 2H).  
 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 0 23,93 (CH<sub>2</sub>), 24,97 (CH<sub>2</sub>), 27,07 (CH<sub>2</sub>), 29,35 (CH<sub>3</sub>), 30,45 (CH<sub>2</sub>), 40,23 (CH<sub>2</sub>), 55,47 (CH<sub>3</sub>), 65,76 (CH<sub>2</sub>), 80,72 (CH), 98,44 (CH), 103,22 (CH), 120,29 (CH), 121,90 (Cq), 127,76 (CH), 128,14 (CH), 129,42

(Cq), 149,56 (Cq), 152,55 (Cq), 155,56 (Cq), 160,84 (Cq).  
CL-EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub>: 9,46 min; Masa detectada: 443

#### V. Procedimiento estándar para la síntesis del amarre T77



- 5 **Fase T77-1. 3-Bromo-piridina-2-ol.** Una suspensión en agitación de 2 piridona (**77-0**, 19 g, 200 mmol) en 200 ml de 1 M de KBr acuoso a temperatura ambiente se trató a lo largo de 15 min con bromina (32 g, 200 mmol; ADVERTENCIA: ¡Grandes cantidades de Br<sub>2</sub> deben manejarse con cuidado!) en 200 ml de 1 M de KBr acuoso, después se agitó enérgicamente a temperatura ambiente toda la noche. Después de 24 h, esta solución depositó cristales que fueron filtrados y después recristalizados a partir de acetonitrilo para proporcionar 27,2 g (78 %) de 3-bromo-piridina-2-ol. (**77-1**) [*J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4142-4146; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 197-200; *J Med Chem.* 1979, 22, 1284-1290].  
10 Peso molecular calc. para C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrNO: 173; (M+H)<sup>+</sup> encontrado: 174

- 15 **Fase T77-2.** A una solución de 3-bromo-piridina-2-ol (**77-1**, 5 g, 0,028 mol), Ph<sub>3</sub>P (11 g, 0,04 mol) y 2-(*tert*-butildimetilsilanilo)-etanol (**77-A**, 7 g, 0,04 mol) en 50 ml de THF se añadió lentamente dietilazodicarboxilato (8,1 g, 0,04 mol) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó fácilmente mediante TLC [hexanos/acetato de etilo (4:1); R<sub>f</sub> = 0,5; detección: CMA]. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, punto en el cual se completó la reacción mediante análisis TLC. El disolvente se retiró a alto vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener **77-2** en forma de líquido de color pardo pálido (6,3 g, 68 %). [*Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2819-2822; *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8917-8920; *Synlett*, 1995, 845-846.  
20 *Heterocycles* 1990, 31, 819-824].  
Peso molecular calc. para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub>Si 331; (M+H)<sup>+</sup> encontrado: 332

- 25 **Fase T77-3.** El alcohol protegido **77-2** (3 g, 9,1 mmol) se disolvió en diisopropilamina (50 ml) y se desgasificó la mezcla de reacción borboteando argón a través de la solución. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (410 mg, 0,61 mmol, 0,06 equiv.), CuI (74 mg, 0,4 mmol, 0,04 equiv.) y trifenilfosfina (310 mg, 1,12 mmol), después se calentó la mezcla hasta los 70 °C y se agitó toda la noche. Se eliminó el disolvente a alto vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash para obtener **77-3** en forma de líquido de color pardo pálido (3,36 g, 70 %) [*Org. Lett.* 2003, 5, 2441-2444; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I* 1999, 1505-1510; *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2232-2243; *J Org. Chem.* 1999, 58, 95-99; *Org. Lett.* 2000, 2, 2291-2293; *Org. Lett.* 2002, 4, 2409-2412].

TLC (hexanos/acetato de etilo, 1:3): R<sub>f</sub> = 0,3; detección: CMA

- 30 Peso molecular calc. para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si: 528; (M+H)<sup>+</sup> encontrado: 529

- 35 **Fase T77-4.** Se disolvió el acetileno **77-3** (3 g, 5,67 mmol) en EtOH (30 ml) y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió PtO<sub>2</sub> (10 mol%, 300 mg) y se purgó la mezcla con un globo lleno de gas de hidrógeno. Después se cargó la mezcla en una bomba Parr, se aclaró con hidrógeno (se llena con hidrógeno a 80 psi, después se libera y se rellena, este ciclo de llenar-liberar-rellenar se repite tres veces), y se mantuvo con hidrógeno a 80 psi a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite (útese metanol para lavar el residuo sobre el Celite) y el filtrado junto con las soluciones de lavado se concentraron a baja presión para proporcionar una muestra prácticamente pura (RMN <sup>1</sup>H limpio), pero con color de **77-4** en un rendimiento cuantitativo. Se consiguió una mayor purificación exponiendo este material a cromatografía flash. El producto **77-4** posee el mismo R<sub>f</sub> que el material de partida (**77-3**), por lo que RMN <sup>1</sup>H es la mejor forma para distinguirlos.

- 40 TLC [(hexanos/acetato de etilo, 1:3); R<sub>f</sub> = 0,3 detección: CMA]

Peso molecular calc. para C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si: 532, (M+H)<sup>+</sup> encontrado: 533

**Fase T77-5.** Se disolvió **77-4** (3 g, 5,6 mmol) en THF anhidro (200 ml). Se añadió a la solución clara TBAF (6,7 mmol, 7 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se vertió después en agua helada.

Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con tampón de citrato saturado (1 x 200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). El extracto orgánico lavado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a baja presión para proporcionar un residuo oleoso. Este jarabe se purificó mediante cromatografía flash (hexanos/AcOEt, 1:2) para proporcionar **Ddz-T77** en forma de jarabe (2,10 g, rendimiento 90 %). TLC (hexanos/AcOEt, 1:2):  $R_f = 0,3$ ; detección: ninhidrina

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,73 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,90 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,01 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,23 ( $\text{CH}_2$ ), 29,24 ( $\text{CH}_3$ ), 29,71 ( $\text{CH}_2$ ), 40,17 ( $\text{CH}_2$ ), 55,44 ( $\text{CH}_3$ ), 62,76 ( $\text{CH}_2$ ), 69,11 ( $\text{CH}_2$ ), 80,76 ( $\text{C}_q$ ), 98,24 ( $\text{CH}$ ), 103,24 ( $\text{CH}$ ), 117,54 ( $\text{CH}$ ), 124,68 ( $\text{C}_q$ ), 138,82 ( $\text{CH}$ ), 144,17 ( $\text{CH}$ ), 149,45 ( $\text{C}_q$ ), 155,50 ( $\text{C}_q$ ), 160,84 ( $\text{C}_q$ ), 162,03 ( $\text{C}_q$ ).

Peso molecular calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ : 418; (M+H) $^+$  encontrado: 419

## Ejemplo 2

### Síntesis de compuestos macrocíclicos representativos

Lo que sigue son ejemplos representativos para los compuestos macrocíclicos de la divulgación. Para procedimientos de fase sólida, todos los rendimientos están registrados empezando desde 300-325 mg de resina de PS-aminometilo (carga 2,0 mmol/g) a menos que se indique lo contrario. La sujeción del primer bloque funcional,  $\text{BB}_3$ , varía de 100 % a 55 % para los residuos más difíciles, típicamente estructuras congestionadas estéricamente como Ile o Val. Los ensamblajes restantes para  $\text{BB}_2$  y  $\text{BB}_1$  proceden en un rendimiento medio de 80-90 %. La unión del amarre empleando la Reacción de Mitsunobu produce un rendimiento que oscila entre el 50-90 % del precursor lineal deseado. La macrociclación misma produce un rendimiento medio que oscila entre el 20-50 %. Ocurre una mínima pérdida de rendimiento en el procesamiento posciclación.

Todos los valores de tiempo de retención presentados aquí se basan en la porción UV de los datos HPLC. En el procedimiento HPLC, se procuraron también datos ELSD y CLND (no se listan) para evaluar mejor la pureza de los productos finales, y para la cuantificación (CLND). Todos los compuestos se analizaron empleando las mismas condiciones HPLC. Los detalles para el procedimiento HPLC usado fueron los siguientes: Columna: XTerra EM C18 4,6 x 50 mm, 3,5  $\mu\text{m}$  de Waters, HPLC: Alliance 2695 de Waters; EM: Platform LC de Micromass/Waters; CLND: 8060 de Antek; PDA: 996 de Waters; Gradient\_B4: (i) 0 a 50 % MeOH : 0,1 % TFA acuoso en 6 min, (ii) 3 min a 50 % MeOH : 0,1 % TFA acuoso; (iii) 50 a 90 % MeOH : 0,1 % TFA acuoso en 5 min; (iv) 3 min a 90 % MeOH : 0,1 % TFA acuoso. Se lista el tiempo de retención ( $t_R$ ) para el compuesto.

Se realizaron modificaciones a los procedimientos estándar para los compuestos **58, 99, 201, 203 y 215**.

#### Compuesto 1

Rendimiento: se obtuvieron 33,4 mg de macrociclo puro (cuantificación CLND).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,53, 8,41, 8,34 (dobletes  $J = 8,7$  Hz para todos, 1H); 8,13-8,06, 7,82-7,75 (multipletes, 1H); 7,30-7,05 (m, 8H); 6,90-6,77 (m, 2H);

4,58-4,46, 4,40-4,29, 4,27-4,16 (multipletes, 1H); 4,09-3,99, 3,97-3,82 (multipletes, 2H); 3,77-3,44 (m, 2H); 3,37-3,19 (m, 4H); 3,15, 3,08 (2s, 2H); 2,98-2,86 (m, 5H); 2,52 (s, 3H); 1,94-1,75, 1,60-1,30 (multipletes, 2H); 1,22 (s, 4H); 0,86-0,75 (m, 3H).

HRMS calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ ; 508,3049; encontrado 508,3040  $\pm$  0,0015.

HPLC  $t_R = 8,94$  min.

#### Compuesto 3

Rendimiento: se obtuvieron 3320 mg de macrociclo puro (cuantificación CLND).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,54 (d,  $J = 9,4$  Hz), 8,43-8,36 (m), y 8,12 (t,  $J = 5,65$  Hz) (1H); 7,90 (d,  $J = 6,6$  Hz), 7,79-7,72 (m) (1H); 7,30-7,05 (m, 6H); 6,90-6,76 (m, 3H); 4,60-4,50 (m), 4,43 (d,  $J = 18,3$  Hz), 4,26-4,16 (m) (1H); 4,13-4,02 (m, 1H); 4,01-3,84 (m, 2H); 3,74-3,41 (m, 2H); 3,17, 3,09 (2s, 3H); 2,99-2,86 (m, 5H); 2,43-2,18 (m, 1H); 1,97-1,75 (m, 3H); 1,72-1,39 (m, 1H); 0,96 (d, 5,76 Hz, 3H); 0,93-0,77 (m, 2H); 0,68 (d, 5,76 Hz, 3H).

HRMS calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ ; 494,2893; encontrado 494,2888  $\pm$  0,0015.

HPLC  $t_R = 8,11$  min.

#### Compuesto 4

Rendimiento: se obtuvieron 15,3 mg de macrociclo puro (cuantificación CLND).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,48-7,19 (m, 6H); 7,13-6,98 (m, 3H); 4,71-4,51 (m, 3H); 4,48-4,32 (m, 1H); 4,26-

4,01 (m, 1H); 3,79-3,57 (m, 2H); 3,48-3,20 (m, 3H); 3,19-3,06 (m, 5H); 3,01-2,89 (m, 2H); 2,80-2,62 (m, 2H); 2,09-1,96 (m, 3H); 1,94-1,70 (m, 1H); 1,57-1,36 (m, 4H); 1,32-1,26 (m, 1H); 1,08-0,97 (m, 3H).

HRMS calc. para  $C_{29}H_{40}N_4O_4$ ; 508,3049; encontrado  $508,3045 \pm 0,0015$

HPLC  $t_R$  = 8,37 min

### 5 **Compuesto 6**

Rendimiento: se obtuvieron 28,2 mg de macrociclo (cuantificación CLND).

10 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,80 (s, 1H); 8,46 (d,  $J$  = 9,65 Hz), 8,36-8,28 (m), 8,14-8,07 (m), y 8,02 (d,  $J$  = 9,65 Hz) (1H); 7,73-7,65 (m), 7,59 (d, 8,2 Hz), y 7,51 (d,  $J$  = 8,2 Hz) (1H); 7,3 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H); 7,16-6,91 (m, 5H); 6,89-6,76 (m, 2H); 4,62-4,49 (m) y 4,42-4,24 (m) (1H); 4,15-3,81 (m, 2H); 3,77-3,43 (m, 2H); 3,41-3,19 (m, 6H); 3,22-2,85 (m, 6H); 2,52 (s, 3H); 1,89-1,69 (m, 1H); 1,59-1,02 (m, 4H); 0,88-0,74 (m, 3H).

HRMS calc. para  $C_{30}H_{39}N_5O_4$ ; 533,3002; encontrado  $533,2990 \pm 0,0016$ .

HPLC  $t_R$  = 8,22 min.

### **Compuesto 8**

15 Rendimiento: se obtuvieron 74,9 mg de macrociclo puro (cuantificación CLND). A partir de 600-650 mg de resina de partida.

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,47 (s a), 9,07 (s) (1H) y 8,32 (s a) (2H); 7,94 (d, 6,6 Hz, 1H); 7,60-7,42 (m, 2H); 7,38 (d, 9,0 Hz, 1H); 7,28-7,04 (m, 7H); 6,93 (t, 8,1 Hz, 1H); 6,60 (d,  $J$  = 14,4 Hz) y 6,39-6,27 (m) (1H); 4,51-4,38 (m, 1H); 4,29-4,08 (m, 2H); 3,87-3,63 (m, 2H); 3,40-3,13 (m, 2H); 2,94 (t,  $J$  = 14,1 Hz, 1H); 2,53-2,50 (m, 1H); 2,32-2,17 (m, 1H); 1,86-1,06 (m, 10H); 0,95-0,79 (m, 6H).

20 HRMS calc. para  $C_{32}H_{42}N_4O_4$ ; 546,3206; encontrado  $546,3198 \pm 0,0016$ .

HPLC  $t_R$  = 9,02 min.

### **Compuesto 9**

Rendimiento: se obtuvieron 33,7 mg de macrociclo puro (cuantificación CLND).

25 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,48 (s, 1H); 7,92 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H); 7,81 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,26-7,08 (m, 7H); 6,88-6,75 (m, 2H); 4,30 (t a,  $J$  = 10,1 Hz, 1H); 4,0 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1H); 3,87 (d a,  $J$  = 8,6 Hz, 1H); 3,70-3,58 (m, 1H); 3,4-3,25 (m, 1H); 3,04-2,85 (m, 3H); 2,73 (d, 7,67 Hz, 1H); 2,53 (s, 3H); 2,35-2,09 (m, 2H); 1,92-1,44 (m, 8H); 1,42-1,18 (m, 2H); 0,85, 0,81 (2 dobletes,  $J$  = 6,76 Hz, 6H).

30 RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  176,15; 173,20; 171,27; 157,18; 140,08; 130,72; 130,52; 129,71; 128,64; 127,87; 126,62; 120,88; 111,44; 68,29; 67,10; 66,99; 55,24; 48,42; 41,11; 41,03; 39,36; 36,93; 35,77; 34,65; 32,38; 30,55; 29,96; 23,83; 22,65; 19,87.

HRMS calc. para  $C_{31}H_{42}N_4O_4$ ; 534,3206; encontrado  $534,2139 \pm 0,0016$ .

HPLC  $t_R$  = 9,29 min.

### **Compuesto 10**

Rendimiento: se obtuvieron 19,2 mg de macrociclo puro (cuantificación CLND).

35 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,53, 8,41, 8,38 (dobletes,  $J$  = 8,8, 8,5, 8,5 Hz, 1H); 8,16-8,05, 7,87-7,71 (multipletes, 1H); 7,31-7,04 (m, 7H); 6,91-6,75 (m, 2H); 4,60-4,45, 4,39-4,30, 4,28-4,16 (m, 1H), 4,10-4,00, 3,97-3,83 (m, 2H); 3,73-3,46 (m, 2H); 3,22-3,20 (m, 1H), 3,16, 3,09 (2 s, 3H), 2,45-2,39 (m, 1H); 2,99-2,86 (m, 1H); 2,85-2,58 (m, 5H); 2,48-2,22 (m, 1H); 2,07 (s, 1H), 1,95-1,78 (m, 1H), 1,75-1,42 (m, 1H), 1,42-1,17 (m, 4H), 0,88-0,77 (m, 3H).

40 HRMS calc. para  $C_{28}H_{38}N_4O_4$ ; 494,2893; encontrado  $494,2888 \pm 0,0015$

HPLC  $t_R$  = 8,27 min.

### **Compuesto 221**

Rendimiento: se obtuvieron 50,3 mg de macrociclo (cuantificación CLND).

45 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,86 (d,  $J$  = 6,7 Hz) y 7,65-7,58 (m) (1H); 7,28-7,06 (m, 7H); 6,88 (d, 8,06 Hz, 1H); 6,81 (t,  $J$  = 6,7 Hz, 1H); 4,07-3,91 (m, 3H); 3,77-3,65 (m, 1H); 3,56-3,38 (m, 2H); 3,35-3,25 (m, 3H); 3,25-

3,07 (m, 2H); 3,04-2,63 (m, 3H); 2,52 (s, 3H); 2,01-1,71 (m, 4H); 1,66-1,49 (m, 2H); 1,47-1,17 (m, 4H); 0,90-0,78 (m, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 172,15; 170,81; 170,74; 157,29; 139,62; 130,76; 130,56; 129,56; 128,82; 61,73; 59,29; 56,37; 47,90; 41,11; 41,03; 39,36; 35,81; 35,43; 30,23; 30,03; 29,63; 25,12; 19,15; 14,66.

5 HRMS calc. para C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; 520,3049; encontrado 520,3041 ± 0,0016.

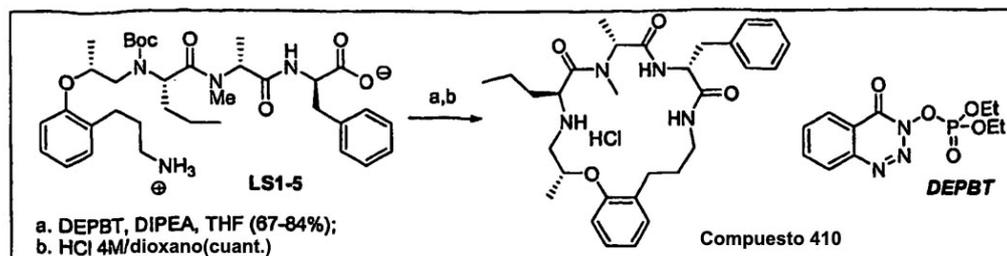
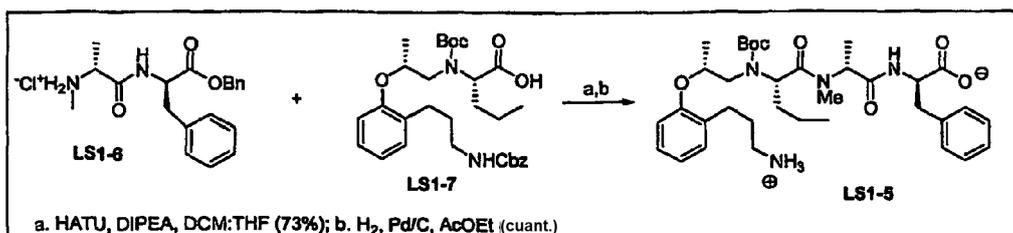
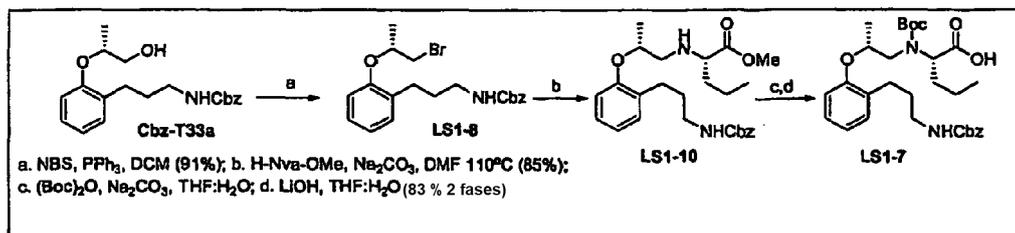
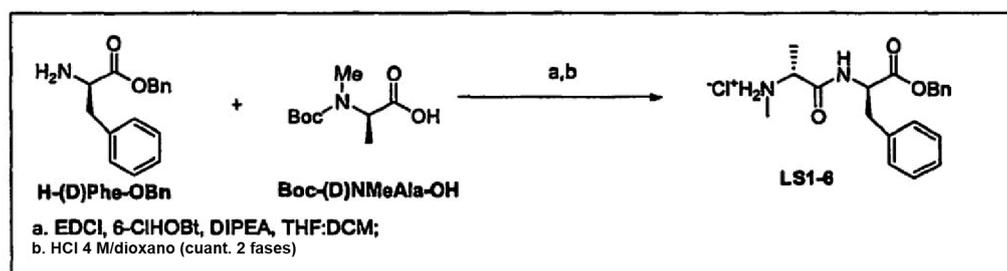
HPLC t<sub>R</sub> = 8,30 min.

### Ejemplo 3

#### Estrategias sintéticas alternativas

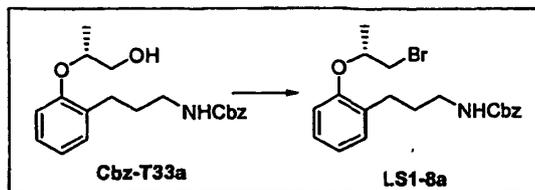
10 Ciertas estrategias sintéticas alternativas que se prestan a la síntesis a mayor escala de los compuestos de la presente divulgación se tratan más adelante.

#### A. Procedimiento LS1 para la síntesis representativa a gran escala de los compuestos de la divulgación



15

## Fase LS1-A: Síntesis de LS1-8



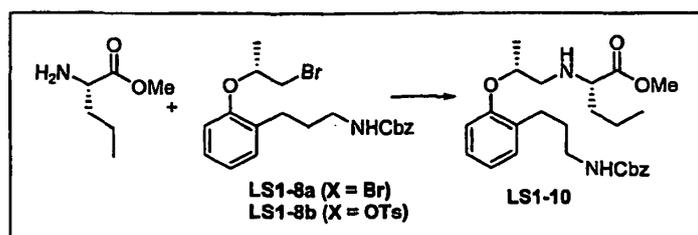
Se añadió al alcohol Cbz-T33a (2,4 g, 7,0 mmol, 1,0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) NBS (1,5 g, 8,4 mmol, 1,2 equiv.) y PPh<sub>3</sub> (2,2 g, 8,4 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se añadió una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada para eliminar el subproducto de succinimida. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (AcOEt 20 %, hexanos 80 %) para proporcionar bromuro LS1-8a en forma de aceite de color amarillo (2,6 g, 91 %).

TLC (30 % AcOEt, 70 % hexanos); R<sub>f</sub> = 0,56; detección: UV y CMA

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,26 (5H, m, Ph), 7,19-7,13 (2H, m, Ph), 6,90 (1H, t, Ph), 6,83 (1H, d, Ph), 5,10 (2H, s, NHC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 4,96 (1H, amplio, NHCbz), 4,59 (1H, sextuplete, PhOCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Br), 3,58-3,47 (2H, m, CH<sub>2</sub>Br), 3,19 (2H, c, CH<sub>2</sub>NHCbz), 2,67 (2H, t, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,78 (2H, quint, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,44 (3H, d, CHCH<sub>3</sub>).

CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 11,15 min

## Fase LS1-B1: Síntesis de LS1-10



La sal clorhidrato de H-Nva-OMe se disolvió en una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M) y se saturó con NaCl para asegurar la extracción de todas las aminas libres. La solución acuosa se extrajo con AcOEt (3x). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La amina libre, H-Nva-OMe, se recuperó en un rendimiento del 90 %. Es importante llevar a cabo la alquilación con la amina libre (H-Nva-OMe) para eliminar la formación de cloruro (OTs a Cl) como reacción secundaria. Se añadió en un matraz de fondo redondo seco bromuro LS1-8a (740 mg, 1,83 mmol, 1,0 equiv.) y H-Nva-OMe (479 mg, 3,60 mmol, 2,0 equiv.). Se añadió DMF (3,7 ml) desgasificado (agitándolo al vacío durante 30 min), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (232 mg, 2,19 mmol, 1,2 equiv.) y KI (61 mg, 0,37 mmol, 0,2 equiv.) y se agitó la mezcla a 110 °C toda la noche. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (3x). Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con agua (2x), después salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (30 % AcOEt: 70 % hexanos) para proporcionar amina secundaria LS1-10 en forma de aceite de color amarillo (709 mg, 85 %).

TLC (30 % AcOEt, 70 % hexanos); R<sub>f</sub> = 0,32; detección: UV y CMA

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,29 (5H, m, Ph), 7,17-7,12 (2H, m, Ph), 6,91-6,84 (2H, m, Ph), 5,51 (1H, amplio, CH<sub>2</sub>NHCHRR'), 5,09 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,67-4,51 (1H, m, PhOCH(CH<sub>3</sub>)R), 3,65 (3H, s, C(O)OCH<sub>3</sub>), 3,24-3,10 (3H, m, NHCH(Pr)CO<sub>2</sub>Me y CH<sub>2</sub>NHCbz), 2,87-2,41 (4H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>CH(Me)OPh), 1,86-1,76 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,70-1,63 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,36-1,28 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,23 (3H, d, CHCH<sub>3</sub>), 0,90 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 176,44, 156,88, 155,58, 137,14, 131,16, 130,57, 128,68, 128,34, 128,21, 127,33, 120,79, 112,62, 73,16, 66,62, 61,30, 54,21, 51,95, 40,86, 36,02, 30,60, 27,88, 19,20, 17,80, 14,07.

CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 6,76 min

## Fase LS1-B2: Síntesis alternativa de LS1-10

A una solución de alcohol Cbz-T33a (8,5 g, 24,7 mmol, 1,0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (10,4 ml, 74,1 mmol, 3,0 equiv.), TsCl (5,2 g, 27,2 mmol, 1,1 equiv.) y DMAP (302 mg, 2,47 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se extrajo la

fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (30 % AcOEt, 70 % hexanos) para proporcionar tosilato **LS1-8b** en forma de aceite (9,4 g, 90 %).

TLC (50 % AcOEt, 50 % hexanos);  $R_f = 0,47$ ; detección: UV y CMA

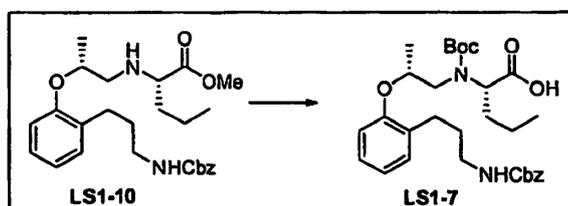
5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (2H, d, Ph), 7,36-7,26 (7H, m, Ph), 7,14-7,08 (2H, m, Ph), 6,88 (1H, t, Ph), 6,74 (1H, d, Ph), 5,10 (2H, s,  $\text{NHC(O)OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,97 (1H, amplio,  $\text{NHCbz}$ ), 4,61-4,55 (1H, m,  $\text{PhOCH(CH}_3\text{)CH}_2\text{OTs}$ ), 4,19-4,05 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 3,15 (2H, c,  $\text{CH}_2\text{NHCbz}$ ), 2,56 (2H, td,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,42 (3H, s,  $\text{PhCH}_3$ ) 1,74 (2H, quint,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,27 (3H, d,  $\text{CHCH}_3$ )

10 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,67, 155,05, 145,20, 137,04, 133,02, 131,16, 130,65, 130,11, 128,72, 128,28, 128,23, 128,10, 127,39, 121,50, 112,87, 71,99, 71,42, 66,68, 40,79, 30,32, 27,57, 21,87, 16,74.

CL-EM (Grad\_A4):  $t_R = 11,02$  min

La aplicación del procedimiento en la Fase LS1-B1, sustituyendo el tosilato LSI-8b como agente alquilante proporcionó el 73 % de rendimiento de **LS1-10** con 2 equiv. de H-Nva-OMe.

### Fase LS1-C1: Síntesis de LS1-7



15 A una solución de amina **LS1-10** (697 mg, 1,53 mmol, 1,0 equiv.) en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 15 ml) a 0 °C se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 1,68 mmol, 1,5 equiv.) y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (366 mg, 1,68 mmol, 1,1 equiv.), después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 36-48 h. El THF se evaporó a presión reducida y se extrajo la fase acuosa con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto Boc se obtuvo en forma de aceite de color amarillo y se usó sin más purificación para la siguiente reacción.

20 TLC (30 % AcOEt, 70 % hexano):  $R_f = 0,49$ ; detección: UV y CMA

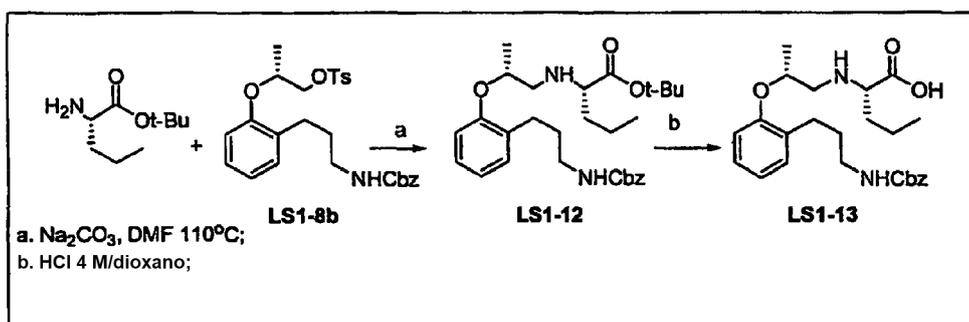
25 A una solución de compuesto Boc en bruto en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 15 ml) se añadió LiOH (309 mg, 7,35 mmol, 5,0 equiv.) y se agitó la mezcla toda la noche a temperatura ambiente. El THF se evaporó a presión reducida y la fase básica acuosa restante se acidificó con HCl 1 M a pH 3 (papel de pH). Se extrajo la fase acuosa con AcOEt y las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo ácido carboxílico LS1-7 en forma de aceite de color amarillo (687 mg, 83 %, 2 fases).

TLC (50 % AcOEt, 50 % hexano);  $R_f = 0,32$ ; detección: UV y CMA

30 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176,11, 156,81, 155,51, 155,18, 136,93, 131,13, 130,37, 128,72, 128,31, 127,44, 121,20, 113,70, 81,36, 73,40, 66,79, 61,99, 40,80, 32,83, 31,56, 30,33, 28,48, 27,48, 20,10, 17,53, 14,11.

CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 12,50$  min

### Fase LS1-C2: Vía sintética divergente (sin protección de amina)



35 El H-Nva-OtBu·HCl se disolvió en una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M) y se saturó con NaCl para asegurar la extracción de todas las aminas libres. Esta solución acuosa se extrajo con AcOEt (3x). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida.

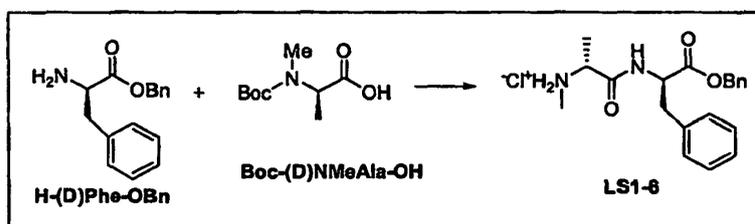
Se recuperó cerca del 90 % de la amina libre, H-Nva-OtBu. Es importante llevar a cabo la alquilación con la amina libre (H-Nva-OtBu) para eliminar la formación de producto secundario de cloruro (OTs → Cl).

Se añadió en un matraz de fondo redondo seco tosilato **LS1-8b** (1,0 g, 2,01 mmol, 1,0 equiv.) y H-Nva-OtBu (752 mg, 4,02 mmol, 2,0 equiv.). Se añadió DMF (4 ml) desgasificado (agitándolo al vacío durante 30 min) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (256 mg, 2,41 mmol, 1,2 equiv., nótese que otras bases fueron menos efectivas) y se agitó la mezcla a 110 °C toda la noche. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (3x). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con agua (2x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (30 % AcOEt: 70 % hexanos) para proporcionar la amina libre, **LS1-12**, en forma de aceite de color amarillo (683 mg, 75 %). Esta amina secundaria cruda (1,0 equiv.) se disolvió en HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y se agitó la mezcla toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo. Se formó un precipitado de color blanco tras la adición de hexanos a la mezcla. El precipitado se filtró y se enjuagó con hexanos fríos para proporcionar el aminoácido deseado, **LS1-13**, en forma de un sólido de color blanco.

TLC (50 % AcOEt, 50 % hexano); R<sub>f</sub> = 0,71; detección: UV y CMA

A pesar de la presencia de la amina libre, se ha usado **LS1-13** en la parte restante del esquema sintético para acceder con éxito al macrociclo deseado.

#### Fase LS1-D: Síntesis del dipéptido LS1-6



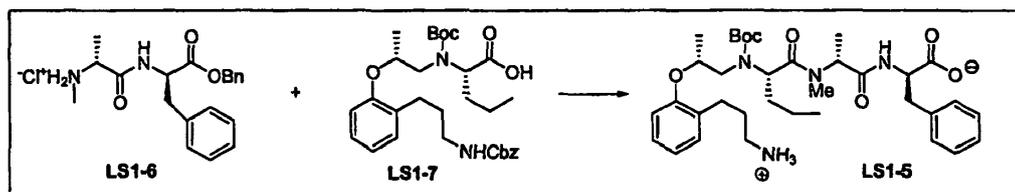
La sal tosilato de H-(D)Phe-OBn se disolvió en una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y se extrajo dicha solución con AcOEt (3x). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La amina libre H-(D)Phe-OBn se recuperó al 90 % de rendimiento. Se añadió Boc-(D)NMeAla-OH (2,5 g, 12,35 mmol, 1,05 equiv.), 6-Cl HOBt (2,0 g, 11,76 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (10,2 ml, 58,8 mmol, 5,0 equiv.) a una solución de H-(D)Phe-OBn (3,0 g, 11,76 mmol, 1,0 equiv.) en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1 (60 ml). La mezcla se enfrió hasta los 0 °C y se añadió EDCl (2,48 g, 12,94 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de 1 M de tampón de citrato (pH 3,5, 2x), una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo el dipéptido en forma de aceite de color amarillo y se usó tal como se obtuvo para la siguiente fase (5,3 g, 100 %). Se disolvió el dipéptido en una solución de HCl/dioxano (4 M, 30 ml, 10 equiv.), después se añadieron 50 ml de dioxano para facilitar la agitación y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente; se obtuvo una solución heterogénea. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó más en una bomba de vacío mecánica. Se obtuvo la sal clorhidrato **LS1-6** en forma de sólido de color amarillo pálido (4,4 g, 100 %).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40-8,70 (3H, d y 2 amplios, C(O)NH y CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>), 7,39-7,17 (10H, m, Ph), 5,11 (2H, s, C(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 4,69-4,61 (1H, m, CHCH<sub>3</sub>), 3,69 (1H, dd, CHCH<sub>2</sub>Ph), 3,31 (3H, s, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>), 3,17-3,11 y 2,97-2,90 (CHCH<sub>2</sub>Ph), 1,28 (3H, d, CHCH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 171,33, 169,18, 137,63, 136,31, 129,92, 129,11, 128,95, 128,83, 128,63, 127,30, 67,00, 56,57, 54,38, 36,98, 31,11, 16,47.

CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 6,17 min

#### 40 Fase LS1-E: Síntesis del aminoácido LS1-5



Se añadió sal clorhidrato **LS1-6** (958 mg, 2,55 mmol, 1,0 equiv.), DIPEA (2,2 ml, 12,8 mmol, 5,0 equiv.) y HATU (1,07 g, 2,81 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de ácido **LS1-7** (1,45 g, 2,67 mmol, 1,05 equiv.) en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1 (13 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se

5 disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de 1 M de tampón de citrato (pH = 3,5, 2x), una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), y después con salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: 20 % AcOEt, 80 % hexanos a 30 % AcOEt, 70 % hexanos) para proporcionar el tripéptido completamente protegido y deseado en forma de espuma pegajosa amarilla pálida (1,6 g, 73 %).

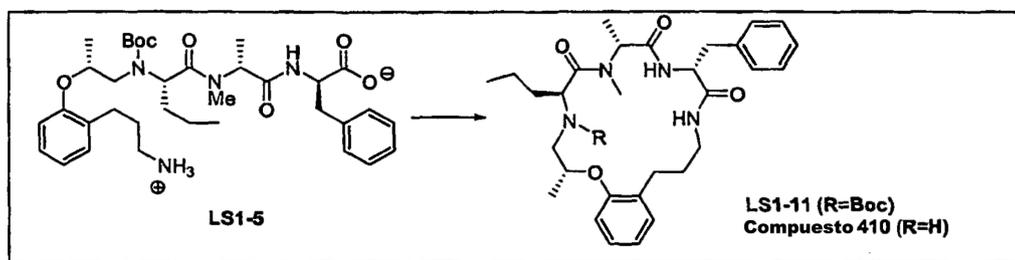
TLC (50 % AcOEt, 50 % hexanos): R<sub>f</sub> = 0,78; detección: UV y CMA  
CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 15,15 min

10 Se añadió un Pd al 10 %/C (20 % por peso, 315 mg) a una solución del tripéptido alquilado y protegido (1,5 g, 1,75 mmol, 1,0 equiv.) en AcOEt (23 ml) y posteriormente se burbujeó hidrógeno a través de la solución. La mezcla se agitó toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción y posteriormente se filtró la mezcla en un lecho de Celite y se aclaró con AcOEt. El filtrado combinado se evaporó a presión reducida para proporcionar **LS1-5** en forma de sólido de color blanco (1,1 g, cuantitativo).

TLC (50 % AcOEt, 50 % hexanos): R<sub>f</sub> = 0,52; detección: UV y CMA

CLEM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 8,23 min

15 Fase LS1-F: Macro ciclación y desprotección final



20 Se añadieron DIPEA (68 µl, 0,39 mmol, 5,0 equiv.) y DEPBT (28 mg, 0,094 mmol, 1,2 equiv.) a una solución de precursor de ciclación **LS1-5** (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3,2 ml, para una concentración de 25 mM) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (1 % MeOH, 99 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el macrociclo Boc-prottegido **LS1-11** en forma de sólido de color blanco (40 mg, 0,064 mmol, 80 %). En una escala de 1 g de precursor **LS1-5** en una concentración de reacción de 25 mM, el rendimiento fue del 73 %.

TLC (5:95 MeOH:DCM): R<sub>f</sub> = 0,43; detección: UV y CMA

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 °C): δ 7,62 (1H, d, NH), 7,47 (1H, amplio, NH), 7,27-7,08 (7H, m, Ph), 6,85-6,79 (2H, m, Ph), 4,78 (1H, amplio), 4,51-4,38 (1H, m), 4,11-4,02 (2H, m), 3,62-3,56 (1H, m), 3,32-3,04 (5H, m), 2,92 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 2,72-2,46 (2H, m), 1,90-1,59 (4H, m), 1,46 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,28-1,06 (8H, m), 0,65 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 172,03, 171,07, 155,83, 155,60, 139,69, 131,82, 130,82, 129,69, 128,73, 127,73, 126,75, 121,06, 113,40, 80,66, 74,75, 57,22, 56,66, 50,49, 35,88, 33,72, 32,71, 30,41, 28,68, 19,35, 18,44, 14,95, 14,19.

CL-EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 12,82 min

30 El macrociclo **LS1-11** (565 mg, 0,91mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en una solución de 4 M HCl/dioxano (4,6 ml, 20 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se colocó al vacío (bomba de aceite) para proporcionar el macrociclo final del **Compuesto 410** en forma de sólido de color blanco (508 mg, 100 %).

El HPLC quiral no indicó ninguna racemización cuando se comparó con su (L)-antípoda en la posición AA<sub>3</sub>.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 °C): δ 9,38 (1H, amplio), 8,28 (1H, d), 8,13 (1H, amplio), 7,81 (1H, t), 7,28-7,13 (7H, m, Ph), 6,93-6,87 (2H, m, Ph), 4,84-4,77 (1H, m), 4,54-4,40 (3H, m), 3,35-3,07 (6H, m), 2,94 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 2,90-2,81 y 2,64-2,47 (2H, m), 1,85-1,64 (4H, m), 1,38-1,21 (5H, m), 1,10 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 0,88 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

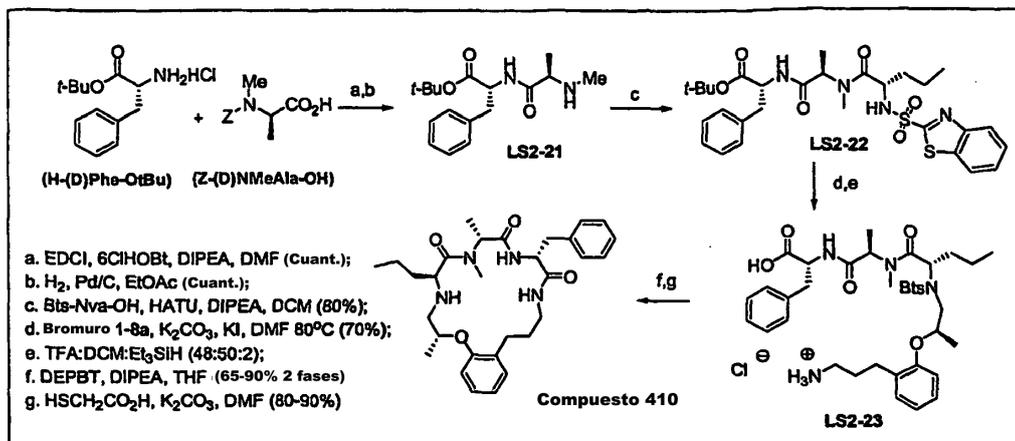
40 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 171,92, 171,46, 170,44, 155,11, 139,07, 131,68, 130,47, 129,87, 128,67, 127,54, 126,90, 121,50, 112,94, 69,83, 67,03, 58,14, 56,33, 55,61, 55,29, 53,88, 50,48, 37,29, 32,29, 31,08, 29,70, 28,58, 18,15, 17,89, 15,20, 14,55.

CL-EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 6,23 min

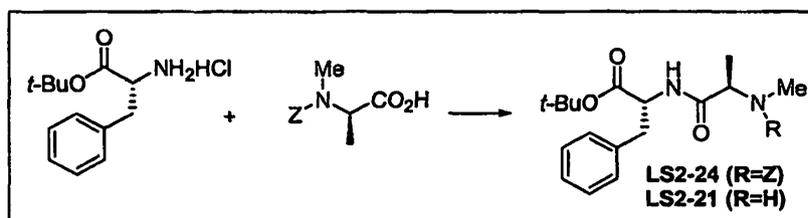
LC quiral (Grad35A-05): t<sub>R</sub> = 26,49 min

LC quiral (Grad40A-05): t<sub>R</sub> = 26,54 min

## B. Procedimiento LS2 para la síntesis representativa a gran escala de los compuestos de la divulgación



## Fase LS2-A: Síntesis del dipéptido LS2-21



- 5 Se trató una suspensión en agitación de H-(D)Phe-OtBu.HCl (5 g, 0,02 mol, 1 equiv.) y Z-(D)NMeAla-OH (4,98 g, 0,021 mol, 1,05 equiv.) en 130 ml de THF-DCM anhidro (1:1) a temperatura ambiente con DIPEA (17,50 ml, 0,1 mol, 5 equiv.) y 6-Cl-HOBt (3,40 g, 0,02 mol, 1 equiv.). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante varios minutos, se enfrió en un baño de hielo y posteriormente se añadió EDCI (4,20 g, 0,022 mol, 1,1 equiv.) y se agitó la mezcla durante 1 h. Después de este periodo de tiempo, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en 100 ml de AcOEt y se lavó con una solución de tampón de citrato (1 N, 2 x 100 ml), una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida para proporcionar 9,25 g (100 %) de un aceite incoloro, LS2-24.

TLC (hexanos/acetato de etilo, 1:1): R<sub>f</sub>= 0,3; detección: CMA y UV

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 2,85 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 4,70 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,50 (s a, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,35 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 28,18, 38,23, 53,61, 53,61, 67,87, 127,12, 128,40, 128,19, 128,40, 128,61, 128,8, 129,53, 170,01.

CL/EM (Grad\_A4); t<sub>R</sub> = 9,73 min; masa encontrada: 440

- 20 El dipéptido **LS2-24** (6,9 g, 0,015 mol) se disolvió en AcOEt (100 ml), posteriormente se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió el Pd al 10 %-C (690 mg) y se purgó la mezcla con un globo lleno de gas hidrógeno. La mezcla fue después hidrogenada a presión atmosférica usando un globo de H<sub>2</sub>. Después de 12 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corta de Celite, y se lavó la torta de filtración con AcOEt. El filtrado combinado y las soluciones de lavado se concentraron a presión reducida para producir el compuesto prácticamente puro (RMN limpio), incoloro y sólido LS2-21 (4,30 g, 90 %) que se usó directamente en la siguiente fase sin una mayor purificación.

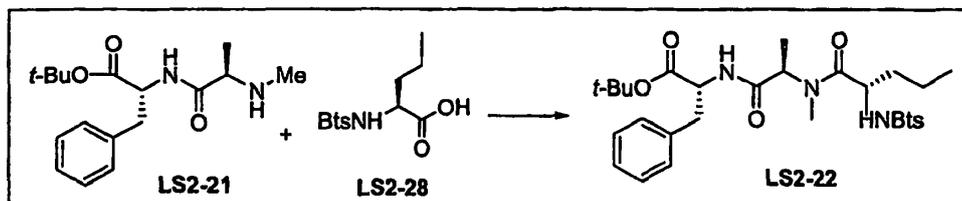
TLC (100 % AcOEt): R<sub>f</sub>= 0,1; detección: CMA y UV.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (d J=7,03 Hz, 3H) (s, 9H), 2,40 (s, /H), 3,01-3,20 (m, 3H), 4,80 (c, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,60 (m, 1H).

- 30 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 19,64, 28,18, 35,12, 38,46, 53,06, 60,42, 82,29, 127,05, 128,50, 129,71, 136,61, 170,85, 174,28.

CL-EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 5,86 min; Masa encontrada: 306

## Fase LS2-B: Síntesis del tripéptido LS2-22



Se trató una suspensión de dipéptido **LS2-21** (2 g, 6,50 mmol, 1 equiv.) y Bts-Nva-OH (**LS2-28**, 2,15 g, 6,85 mmol, 1,05 equiv.) en 32 ml DCM anhidro a 0 °C con DIPEA (4,50 ml, 0,026 mol, 4 equiv.) y HATU (2,72 g, 7,18 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó enérgicamente a 0 °C durante 1 h. Después de este tiempo, se quitó el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 30 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución tampón 1 N de citrato (2 x 30 ml), solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó después sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [acetato de etilo/hexanos (1/1)] para proporcionar **LS2-22** en forma de sólido incoloro (3,13 g, 80 %).

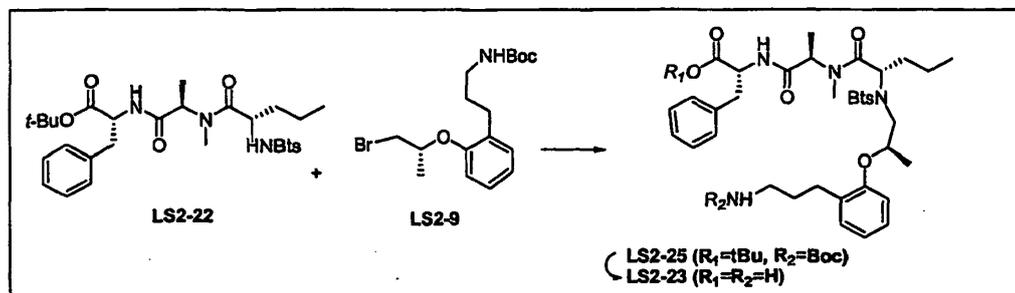
TLC (hexanos/acetato de etilo, 3:2): R<sub>f</sub> = 0,3; detección: CMA y UV

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95 (m, 3H), 1,20 (d, 2H), 1,40(s, 9H), 1,42-1,70 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 6,30 (M, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 23,42, 26,32, 33,12, 48,63, 49,10, 49,85, 77,56, 117,63, 120,67, 122,35, 122,93, 123,11, 123,80, 124,13, 124,68, 124,75, 131,45, 147,67, 165,16,165,68, 167,66.

CL-EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 11,48 min; Masa encontrada: 602

## Fase LS2-C: Síntesis de LS2- 23



Se trató una suspensión en agitación de tripéptido **LS2-22** (0,4 g, 0,66 mmol) y amarré de bromuro **LS2-9** (0,5 g, 1,32 mmol, sintetizado como en la fase LS1-A para el derivado Cbz correspondiente) en 1,33 ml de DMF anhidro a temperatura ambiente con KI (0,12 g, 0,66 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,185 g, 1,32 mmol). La mezcla se agitó enérgicamente a 80 °C durante 24 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 20 ml de agua y se extrajo el producto con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [hexanos/acetato de etilo (1:2)] para proporcionar LS2-25 en forma de sólido de color blanco (70 %).

TLC (hexanos/acetato de etilo, 2:1): R<sub>f</sub> = 0,4; detección: CMA y UV

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,5 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 1,01-1,40 (m, 1), 1,60 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,55 (m, 2,95 (m, 4H), 3,1 (m, 2), 3,30 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 7,05 (m, 6H), 7,60 (2H), 7,95 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,90 (s, 2H).

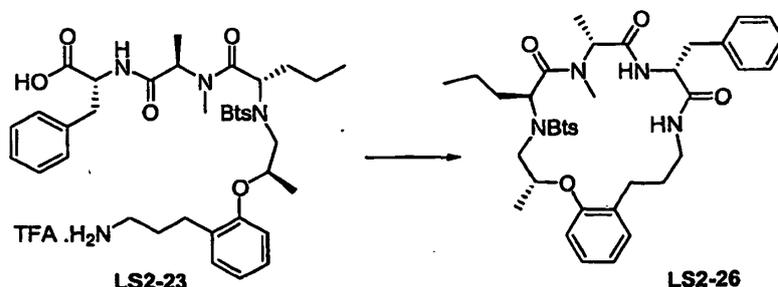
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,84, 15,36, 17,40, 17,70, 19,40, 22,17, 27,52, 28,14, 28,67, 30,29, 31,27, 33,27; 38,01, 40,35, 51,02, 53,08, 54,35, 56,72, 70,25, 73,13, 81,10, 113,49, 120,94, 122,28, 125,44, 127,01, 127,19, 127,19, 127,68, 127,68, 127,79, 128,64, 129,57,130,06, 136,2, 137,10, 165,10,170,10, 171,10.

CL-EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 15,10 min; Masa encontrada: 892

Se trataron 100 mg de tripéptido alquilado **LS2-25** (100 mg, 0,11 mmol) con 2 ml de TFA 50 %, trietilsilano 3 % (TES) en DCM, posteriormente se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se eliminaron todos los disolventes a presión reducida. El compuesto en bruto **LS2-23** se secó empleando una bomba

de vacío durante 1 h y se usó directamente en la siguiente fase sin mayor purificación.  
CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 8,55$  min; Masa encontrada: 737

#### Fase LS2-D: Síntesis de LS2-26 (Macrolactamización)



- 5 Se añadió DEPBT (41 mg, 0,14 mmol) a una suspensión en agitación de tripéptido alquilado **23** (0,12 mmol) y DIPEA (0,100 ml, 0,56 mmol) en 11,22 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente, se concentró la reacción a sequedad a presión reducida y se disolvió el residuo en 10 ml de AcOEt. La solución orgánica se lavó secuencialmente con solución tampón de (1 N, 2 x 30 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash empleando [acetato de etilo/ hexanos (3:1)] para proporcionar **LS2-26 (Bts-410)** en forma de sólido de color blanco (80 mg, 98 %).

TLC (acetato de etilo/ hexanos, 3:1):  $R_f = 0,3$ ; detección: CMA y UV

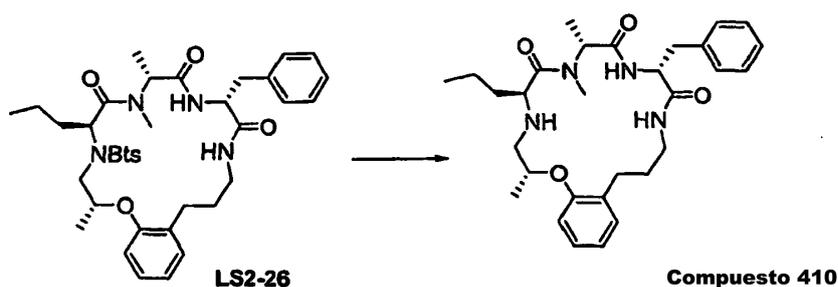
- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,64 (m, 3H), 0,87 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 1,20 (m, 6H), 1,40 (m, 3H), 1,60 (m, 4 H), 1,80 (m, 10H), 2,01 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,40-4,60 (dd, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 7H), 7,60 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

- 20 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  13,28, 13,55, 18,75, 18,98, 28,89, 29,92, 29,92, 33,19, 36,81, 36,98, 39,55, 51,94, 53,83, 55,25, 59,51, 74,64, 111,66, 120,64, 122,51, 125,15, 127,10, 127,37, 127,84, 128,07, 128,86, 129,47, 130,51, 136,55, 137,30, 152,58, 155,86, 165,33, 169,75, 170,09, 171,66.

CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 13,17$  min; Masa encontrada: 719

LC quiral (columna ODRH, Grad 55A-05):  $t_R = 42,059$ .

#### Fase LS2-E: Síntesis del compuesto 410



- 25 Se añadieron 23 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 10  $\mu$ l de ácido mercaptopropinico a temperatura ambiente a una suspensión en agitación de macrociclo **LS2-26** (40 mg, 0,003 mmol) en 0,110 ml de DMF, posteriormente se dejó la reacción durante toda la noche. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y se disolvió el residuo en bruto en 10 ml de AcOEt. La solución orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 ml), y salmuera (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. Así, se aisló el **compuesto 410** al 90 % de rendimiento.

TLC (100 % AcOEt):  $R_f = 0,2$ ; detección: CMA y UV

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0,79 (m, 3H), 1,20 (m, 9H), 1,30 (M, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (s a, 1H), 2,35 (ddd,  $J=4,98, 4,95, 4,69$  Hz, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,80 (ddd,  $J=4,99, 4,69, 4,40$  Hz, 1H), 3,01-3,15 (m, 5H), 3,25 (dd,  $J=4,69, 4,11$  Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,55 (s a, 1H), 3,95 (c,  $J=7,33, 7,04$  Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 7H), 7,70 (m, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  14,60, 14,84, 18,46, 18,85, 29,80, 29,96, 34,03, 35,84, 36,31, 40,68, 54,79, 55,67, 57,77,

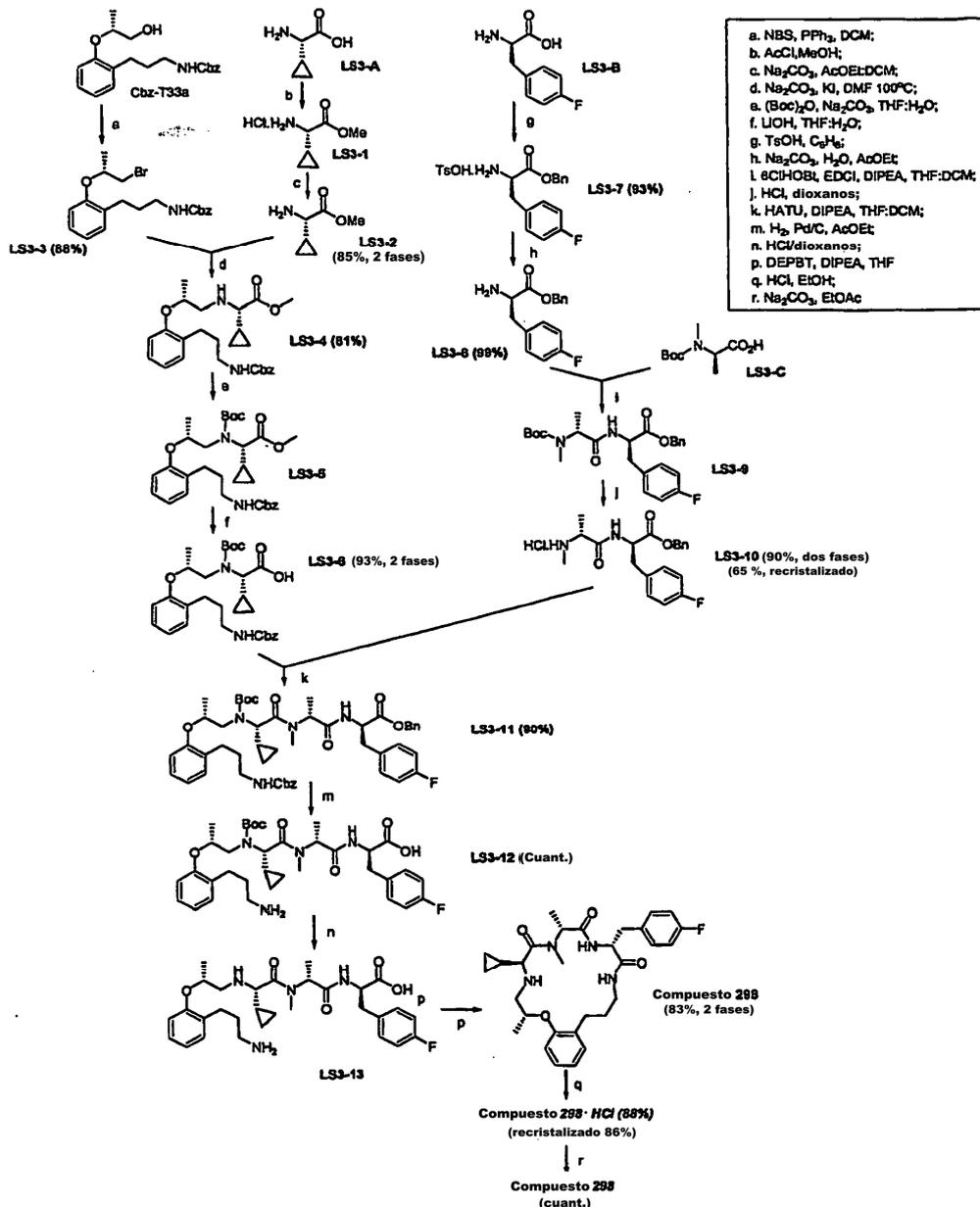
58,11, 73,42, 112,26, 120,58, 126,84, 127,81, 128,80, 129,73, 131,10, 140,10, 158,10, 172,10, 172,40, 176,10.

CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 6,19$  min; Masa encontrada: 522

## Ejemplo 4

**Síntesis y resultados biológicos para el compuesto representativo 298**

## 5 A. Síntesis de la solución del compuesto 298



**Fase LS3-1. Síntesis de la sal de clorhidrato del éster metílico de la ciclopropilglicina.** Se añadió lentamente cloruro de acetilo (185 ml, 2,6 mol, 15 equiv.) recién destilado (a partir de PCl<sub>5</sub>) a una suspensión de H-Cpg-OH (LS3-A, 20,0 g, 174 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH anhidro (350 ml) a 0 °C a lo largo de 45 min. Se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16-18 h. Se monitorizó la reacción mediante TLC [MeOH/NH<sub>4</sub>OH/AcOEt (10:2:88); detección: ninhidrina; R<sub>f</sub> = 0,50]. Posteriormente se concentró la mezcla al vacío, se formó un azeotropo con tolueno (3x) y se secó a alto vacío durante 16-18 h para proporcionar LS3-1 en forma de sólido de color amarillo pálido (30,0 g, > 100 % rendimiento en bruto).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 4,88 (3H, s, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,85 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 3,36-3,33 (1H, d, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>CHCH<sub>3</sub>O), 1,19-1,10 (1H, m, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0,83-0,53 (4H, m, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**Fase LS3-2. Síntesis del amarre de bromuro.** Se añadió NBS (12,8 g, 72,0 mmol, 1,15 equiv., cantidades mayores de NBS produjeron un producto secundario desbromado) y PPh<sub>3</sub> (18,9 g, 72,0 mmol, 1,15 equiv.) a alcohol en bruto **Cbz-T33a** (21,5 g, 62,6 mmol, 1,0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (250 ml). El matraz de fondo redondo se protegió de la luz con papel de aluminio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16-18 h con una monitorización mediante TLC [AcOEt/Hexanos (3:7); detección: UV y CMA; R<sub>f</sub> = 0,42]. Se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (AcOEt:hexanos, gradiente, 5:95 a 15:85) para proporcionar bromuro LS3-2 en forma de un aceite ligeramente amarillo (22,2 g, 88,4 %).

5  
10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,26 (5H, m, Ph), 7,19-7,13 (2H, m, Ph), 6,92-6,88 (1H, t, Ph), 6,84-6,81 (1H, d, Ph), 5,10 (2H, s, NHC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 4,96 (1H, amplio, NHCbz), 4,62-4,56 (1H, sextuplete, PhOCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Br), 3,58-3,45 (2H, m, CH<sub>2</sub>Br), 3,22-3,16 (2H, c, CH<sub>2</sub>NHCbz), 2,69-2,64 (2H, t, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,83-1,78 (2H, quint, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,45 (3H, d, CHCH<sub>3</sub>).

15 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 156,66, 155,08, 136,99, 131,28, 130,77, 128,75, 128,32, 128,28, 127,49, 121,56, 113,03, 73,12, 66,76, 40,69, 36,12, 30,45, 27,48, 19,00.

CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 11,04 min

**Fase LS3-3.** Se disolvió la sal clorhidrato **LS3-1** en una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 275 ml, 0,272 mol, 1,5 equiv.). Se saturó la fase acuosa básica con NaCl y se extrajo con AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) (5 x 100 ml). TLC [MeOH/NH<sub>4</sub>OH/AcOEt (10:2:88); detección: ninhidrina; R<sub>f</sub> = 0,50]. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar el aminoéster libre **LS3-3** en forma de aceite de color amarillo (19,1 g, 85 %, 2 fases). **LS3-3** es volátil y no debe dejarse en una bomba de vacío mecánica durante largos períodos de tiempo. Con el fin de minimizar la formación de dicetopiperazina, la Fase LS3-4 no debe darse inmediatamente después del aislamiento de **LS3-3**.

20  
25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,70 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 2,88-2,85 (1H, d, NH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>O), 1,54 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 1,04-0,97 (1H, m, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0,56-0,27 (4H, m, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**Fase LS3-4.** Se añadieron en un matraz de fondo redondo seco bromuro **LS3-2** (47,2 g, 117 mmol, 1,0 equiv.) y LS3-3 (19,1 g, 148 mmol, 1,2 equiv.) recién preparado. Se añadió DMF anhidro desgasificado (117 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (14,8 g, 140 mmol, 1,2 equiv.) y KI (19,4 g, 117 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó la mezcla a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16-18 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante CL-EM y/o TLC. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [hexanos/AcOEt/DCM, gradiente (85:10:5) a (50:45:5)] para proporcionar **LS3-4** en forma de aceite naranja (43,1 g, 81 %).

35 TLC [hexanos/AcOEt (1:1)]: R<sub>f</sub> = 0,35; detección: UV y CMA

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31-7,22 (5H, m, Ph), 7,07-7,03 (2H, m, Ph), 6,80-6,74 (2H, m, Ph), 5,48 (1H, amplio, CH<sub>2</sub>NHCRR'), 5,00 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,49-4,43 (1H, m, PhOCH(CH<sub>3</sub>)R), 3,56 (3H, s, C(O)OCH<sub>3</sub>), 3,18-3,11 (3H, m, NHCH(Pr)CO<sub>2</sub>Me y CH<sub>2</sub>NHCbz), 2,75-2,50 (4H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>CH(Me)OPh), 1,76-1,68 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,19-1,14 (3H, d, PhOCH(CH<sub>3</sub>)R), 0,88-0,80 (1H, m, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0,46-0,13 (4H, m, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

40 CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 6,63 min

**Fase LS3-5.** Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,1 g, 113,7 mmol, 1,5 equiv.) y (Boc)<sub>2</sub>O (24,8 g, 142,1 mmol, 1,2 equiv.) a una solución de amina secundaria **LS3-4** (43,0 g, 94,7 mmol, 1,0 equiv.) en THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 475 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se monitorizó mediante CL/EM y/o TLC. El THF se evaporó al vacío y la fase acuosa residual se extrajo con MTBE (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el **LS3-5** en bruto en forma de aceite naranja (59,1 g, > 100 % rendimiento en bruto).

45 TLC [hexanos/AcOEt (1:1)]: R<sub>f</sub> = 0,57; detección: UV y CMA

CL/EM (Grad\_A4): 12,98 min.

**Fase LS3-6.** Se añadió monohidrato de LiOH (19,9 g, 474 mmol, 5,0 equiv.) a una solución de **LS3-5** (52,5 g, 94,7 mmol, 1,0 equiv.) en THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 475 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16-18 h a temperatura ambiente. La reacción fue monitorizada mediante CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 12,21 min. TLC [Hexanos/AcOEt (1:1); detección: UV y CMA; R<sub>f</sub> = base]. La mezcla de reacción se acidificó con tampón de citrato (1M, 3,5 pH) y el THF se evaporó después al vacío. La fase acuosa residual se extrajo con AcOEt (3 x 150 ml), posteriormente las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico **LS3-6** en forma de sólido pegajoso blanco (47,3 g, 93 % para 2 fases).

50  
55

CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 12,16$  min

**Fase LS3-7.** Se añadió *páq.*-TSA (69,4 g, 0,37 mol, 1,2 equiv.) y alcohol bencílico (157 ml, 1,52 mol, 5,0 equiv.) a una suspensión de H-(D)Phe(4F)-OH (**LS3-B**, 55,6 g, 0,30 mol, 1,0 equiv.) en benceno (1,2 L). La mezcla se agitó a reflujo durante 16-18 h en un aparato de Dean-Stark tiempo durante el cual se obtuvo una solución homogénea. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se formó un precipitado blanco. El precipitado se diluyó con Et<sub>2</sub>O (500 ml), se filtró y se trituró con Et<sub>2</sub>O (3 x 500 ml). El sólido se secó al vacío para proporcionar **LS3-7** en forma de sólido de color blanco (126 g, 93,1 %). La sustitución de tolueno por benceno resultó en un tiempo de reacción reducido de 2-3 h.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,40 (3H, s, a, NH<sub>3</sub>Cl), 7,47-7,36 (2H, d, Ph), 7,37-7,06 (11H, m, Ph), 5,15 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,37 (1H, t, a, CHCH<sub>2</sub>Ph), 3,09-3,05 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>Ph), 2,27 (3H, s, CH<sub>3</sub>Ph).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  169,52 163,83, 160,62, 140,01, 138,56, 135,48, 132,16, 132,04, 131,33, 131,28, 129,09, 129,05, 128,84, 128,72, 127,09, 126,20, 116,18, 115,89, 67,83, 53,88, 35,83, 21,47.

CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 6,12$  min

Punto de fusión (sin corregir): 165-167 °C.

**Fase LS3-8.** La sal de tosilato LS3-7 (122 g) se incorporó en una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 500 ml). La solución acuosa básica resultante se extrajo con AcOEt (4 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 250 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el aminoéster **LS3-8** en forma de sólido de color blanco (74,4 g, 99 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,38-7,28 (5H, m, OCH<sub>2</sub>Ph), 7,10-7,06 (2H, m, Ph(4F)), 6,96-6,90 (2H, m, Ph(4F)), 5,13 (2H, d, OCH<sub>2</sub>Ph), 3,76-3,71 (1H, t, CHCH<sub>2</sub>Ph), (2H, dc, CHCH<sub>2</sub>Ph), 1,53 (2H, s, NH<sub>2</sub>)

**Fase LS3-9.** Se añadió Boc-(D)NMeAla-OH (**LS3-C**, 57,1 g, 0,28 mol, 1,03 equiv.), 6-Cl-HOBt (46,2 g, 0,27 mol, 1,0 equiv.) y DIPEA (238 ml, 1,37 mol, 5,0 equiv.) a una solución de **LS3-8** (74,4 g, 0,27 mol, 1,0 equiv.) en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1:1, 1120 ml). La mezcla se enfrió hasta los 0 °C y se añadió EDCI (57,6 g, 0,3 mol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 h a 4 °C, se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt (1000 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de tampón de citrato (1 M, 3,5 pH, 2 x 500 ml), H<sub>2</sub>O (1 x 500 ml), una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado (PRECAUCIÓN: se ha desarrollado CO<sub>2</sub>, 2 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> (180 g), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el dipéptido en bruto **LS3-9** en forma de aceite de color amarillo (127 g, > 100 % rendimiento en bruto).

**Fase LS3-10.** El aceite **LS3-9** se disolvió en 150 ml de dioxano, posteriormente se añadió una solución de 4 M HCl en dioxano (1360 ml, 20 equiv.) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción fue monitorizada mediante TLC [AcOEt/Hexanos (3:2)]; R<sub>f</sub> = base; detección: UV y ninhidrina]. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se coevaporó con Et<sub>2</sub>O (2 x 500 ml), después se secó al vacío. El **LS3-10** en bruto se obtuvo en forma de sólido ligeramente amarillo (96 g, 89,7 %). Esto se disolvió en EtOH 95 % (200 ml) caliente, después se añadió MTBE (900 ml). La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, después se metió en un congelador (-20 °C) durante 18 h. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con MTBE (2 x 200 ml), después se secaron al vacío para proporcionar el hidrocloreuro dipéptido cristalino **LS3-10** (62 g, 64,5 % recuperación).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,31-9,28 (1H, d, C(O)NH), 7,38-7,26 (7H, m, Ph), 7,09-7,04 (2H, m, Ph), 5,10 (2H, s, C(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 4,65-4,57 (1H, m, CHCH<sub>3</sub>), 3,76-3,69 (1H, d, CHCH<sub>2</sub>Ph), 3,15-3,08 y 2,99-2,91 (CHCH<sub>2</sub>Ph), 2,221 (3H, s, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>), 1,31-1,28 (3H, d, CHCH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  171,33, 169,18, 137,63, 136,31, 129,92, 129,11, 128,95, 128,83, 128,63, 127,30, 67,00, 56,57, 54,38, 36,98, 31,11, 16,47.

CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 6,26$  min

LC Quiral (Iso100B\_05):  $t_R = 29,6$  min. 97 % UV

Punto de fusión (sin corrección): 140-142 °C

**Fase LS3-11.** Se añadió DIPEA (92 ml, 526 mmol, 6,0 equiv.) y HATU (34,9 g, 91,9 mmol, 1,05 equiv.) a una solución de ácido carboxílico **LS3-6** (47,3 g, 87,6 mmol, 1,0 equiv.) y sal de clorhidrato dipéptida **LS3-10** (36,2 g, 91,9 mmol, 1,05 equiv.) en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1:1) (438 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16-18 h. La reacción fue monitorizada mediante TLC [AcOEt/Hex (1:1); R<sub>f</sub> = 0,48; detección: UV y CMA]. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (250 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de tampón de citrato (1 M, 3,5 pH, 3 x 150 ml), H<sub>2</sub>O (1 x 150 ml), una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 150 ml) y salmuera (1 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía flash [AcOEt:hexanos, gradiente (10:90) a (50:50)] para proporcionar **LS3-11** en forma de sólido pegajoso blanco (70,0 g, 90 %).

CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 15,06$  min

5 **Fase LS3-12.** Se añadió una solución de tripéptido alquilado **LS3-11** (69,0 g, 78,4 mmol, 1,0 equiv.) en AcOEt (375 ml) a una suspensión de Pd/C 10 % (13,8 g, 20 % por peso) en AcOEt (150 ml), después se burbujeó hidrógeno a través de la solución durante 16-18 h. La reacción se monitorizó mediante TLC [AcOEt/hexanos (1:1);  $R_f = 0,22$ ; detección: UV y CMA]. La mezcla se purgó mediante el borboteo de nitrógeno, se filtró a través de un lecho de Celite y se aclaró con AcOEt (3x). El filtrado y las soluciones de lavado combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar **LS3-12** en forma de sólido de color blanco (51,4 g, 100 %).

10 CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 8,05$  min

**Fase LS3-13.** Se añadió una solución de 3,0 M HCl en dioxano/H<sub>2</sub>O (75:25, 525 ml, 1,57 mol, 20 equiv.) a **LS3-12** (51,4 g, 78,4 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó al vacío, después el residuo se mezcló a temperatura de ebullición constante con tolueno (3x) y se secó en vacío para proporcionar **LS3-13** en bruto en forma de sólido de color blanquecino (58,0 g, >100 % rendimiento).

15 CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 5,38$  min.

**Fase LS3-14.** Se añadió DIPEA (68,0 ml, 392 mmol, 7,0 equiv.) y DEPBT (25,8 g, 86,2 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de precursor macrocíclico **LS3-13** (78,4 mmol basado en **LS3-12**, 1,0 equiv.) en THF anhidro (1,57 L, 50 mM). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16-18 h. La reacción fue monitorizada mediante TLC [MeOH/AcOEt (1:9);  $R_f = 0,38$ ; detección: UV y CMA]. Al final de la reacción, había cantidades significativas de sales de DIPEA en suspensión en la solución. Antes de la evaporación, se filtraron estas sales y se lavaron con THF para evitar unas sacudidas excesivas de la solución durante la evaporación. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se incorporó a una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 500 ml) y AcOEt (250 ml). La fase acuosa básica separada se extrajo con AcOEt (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía flash [AcOEt:MeOH, gradiente (100:0) a (90:10)] para proporcionar el compuesto macrociclo 298 en forma de sólido de color amarillo pálido (35,0 g, 83 %, 2 fases).

25 CL/EM (Grad\_A4):  $t_R = 6,19$  min

**Fase LS3-15.** Se añadieron lentamente 1,25 M de HCl en EtOH (41,2 ml, 51,5 mmol, 1,5 equiv.) al compuesto en bruto 298 (18,5 g, 34,4 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH anhidro (100 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, se enfrió hasta los 0 °C y se filtró mientras estaba fría. El precipitado blanco se lavó con EtOH anhidro frío (3 x 75 ml) y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato del compuesto 298 en forma de sólido de color blanco amorfo (15,3 g, 88 % recuperación, corregido).

30

**Purificación del compuesto 298.** El clorhidrato del compuesto 298 amorfo (14,2 g, 24,7 mmol) se disolvió en una mezcla caliente de EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1, 215 ml). La solución se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y después se colocó en un congelador (-20 °C) durante 16-18 h. Se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron con EtOH anhidro frío (3 x 75 ml) para proporcionar el clorhidrato del compuesto 298 en forma de sólido de color blanco cristalino (12,4 g, 86 % recuperación). Se incorporó el clorhidrato del compuesto 298 cristalino (11,4 g, 19,9 mmol) en 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/AcOEt (1:1, 200 ml) y se agitó hasta completar la disolución del sólido. La fase acuosa básica separada se extrajo con AcOEt (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo óleo se disolvió en una cantidad mínima de AcOEt, después se añadieron hexanos hasta que se formó el precipitado blanco. La mezcla se evaporó y secó al vacío para proporcionar el compuesto 298 en forma de sólido de color blanco amorfo (11,1 g, 100 % recuperación).

35

40

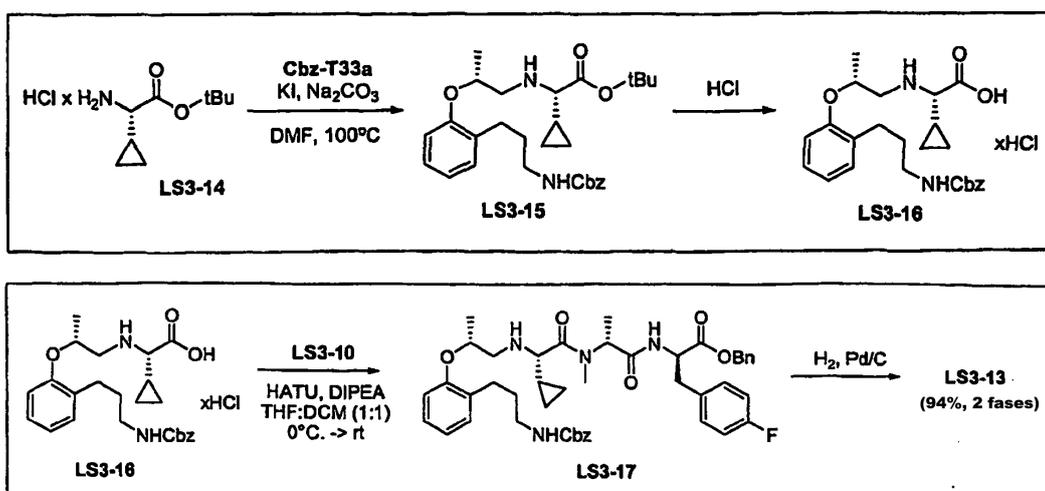
CL/EM (Grad\_A4): 6,18 min; Pureza (UV/ELSD/CLND): 100/100/100.

Esta secuencia de reacción se ha repetido en rendimientos comparables empezando desde 1 kg de **Cbz-T33a**, 518 g de **LS3-A** y 1 kg de **LS3-B** para rendir más de 400 g del producto macrocíclico deseado del compuesto 298 y/o la forma de sal HCl correspondiente. Se pueden aplicar procedimientos similares para otros compuestos de la divulgación.

45

Como alternativa, el éster t-butilico de Cpg (**LS3-14**), producido en condiciones estándar, se puede utilizar como se describió en la Fase LS3-4 para proporcionar Cpg alquilado **LS3-15** por una reacción con **Cbz-T33a**. Esto, sin protección de la amina secundaria sobre **LS3-16** producida por una desprotección ácida estándar del éster t-butilico de **LS3-15**, después pasa por un procedimiento de acoplamiento quimiosselectivo con el dipéptido **LS3-10** para preparar **LS3-17**. Una hidrogenólisis simultánea sencilla de los grupos protectores Cbz y bencilo conduce a un **LS3-13** intermedio en un enfoque más eficaz que evita dos fases.

50



**Fase LS3-17.** Se añadió DIPEA (5,3 ml, 30,6 mmol, 7,0 equiv.), y HATU (1,7 g, 4,59 mmol, 1,05 equiv.) a la sal clorhidrato del ácido carboxílico **LS3-16** (2,1 g, 4,41 mmol, 1,0 equiv.) y **LS3-10** (1,7 g, 4,59 mmol, 1,05 equiv.) en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1:1, 22 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16-18 h. La reacción fue monitorizada mediante CL-EM. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (150 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de tampón de citrato (1 M, pH 3,5, 3 x 25 ml), H<sub>2</sub>O (1 x 25 ml), una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **LS3-17as** en forma de sólido de color blanco (3,5 g, > 100 % rendimiento bruto). CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 12,09 min.

**Fase LS3-18.** Se añadió una solución de tripéptido alquilado **LS3-17** (3,0 g, 3,82 mmol, 1,0 equiv.) en AcOEt (15 ml) a una suspensión de Pd/C 10 % (596 mg, 20 % por peso) en EtOH 95 % (10 ml) y se burbujeó hidrógeno en la solución durante 2 h. La mezcla se agitó después en una atmósfera de hidrógeno durante 16-18 h. La reacción fue monitorizada mediante TLC [AcOEt 100 %; R<sub>f</sub> = Base; detección: UV y CMA]. La mezcla se purgó mediante borboteo de nitrógeno, se filtró a través de un lecho de Celite y se aclaró con EtOH 95 % (3 x 20 ml). El filtrado combinado y las soluciones de aclarado se evaporaron a presión reducida para proporcionar **LS3-13** en forma de sólido de color blanco (2,0 g, 94 %). CL/EM (Grad\_A4): t<sub>R</sub> = 5,40 min.

## 20 B. Resultados biológicos

### 1. Ensayo de unión del radioligando en el receptor de ghrelina (clon humano, hGHS-R1a)

#### Objetivo

1. Demostrar que el compuesto 298 interactúa de manera directa y con un alto grado de afinidad con el hGHS-R1a.

#### 25 Aspectos clave del procedimiento

1. La unión llevada a cabo en las membranas preparadas de HEK293 expresando el receptor de ghrelina humano clonado y transfectado (hGHS-R1a).
2. [<sup>125</sup>I]La ghrelina se usó como radioligando para el desplazamiento (K<sub>d</sub> = 0,01 nM, concentración de ensayo = 0,007 nM).
3. La ghrelina (sin etiqueta, 1 μM) se usó para determinar la unión no específica.
4. El compuesto 298 se probó con duplicado de muestras sobre una curva de concentración de 11 puntos.

#### Resultados

La unión del compuesto 298 con el hGHS-R1a se ha efectuado en múltiples ocasiones. Una curva de inhibición de unión representativa tal como se muestra en la Figura 10 demuestra que el compuesto 298 se une de manera competitiva, reversible y con alta afinidad al hGHS-R1a

### 2. Ensayos funcionales y de base celular sobre el receptor de ghrelina (clon humano, hGHS-R1a)

#### Objetivos

1. Demostrar que el compuesto 298 es un agonista completo en el hGHS-R1a.
2. Medir la potencia de la actividad del agonista del compuesto 298 en el hGHS-R1a.

**Aspectos clave del procedimiento**

1. El ensayo llevado a cabo en las células CHO-K1 expresando el receptor de ghrelina humano clonado y transfectado (*hGHS-R1a*) y  $G_{\alpha 16}$ .
2. Las células suspendidas incubadas toda la noche con coelenterazina.
- 5 3. La estimulación del *hGHS-R1a* activa  $G_{\alpha 16}$ , causando la liberación de  $Ca^{2+}$  intercelular, el cual conduce finalmente a la oxidación de la coelenterazina y a la emisión de una señal luminiscente cuantitativa.
4. La ghrelina se empleó como control positivo.
5. El compuesto 298 se probó con duplicado de muestras sobre una curva de concentración de 8 puntos.

**Resultados**

- 10 El compuesto 298 activa el *hGHS-R1a* con un  $CE_{50} = 25$  nM tal como muestra la Figura 11. El compuesto 298 es un agonista completo basado en su eficacia máxima y similar al péptido de ghrelina (control positivo).

**3. Efecto (i.v.) del compuesto 298 (i.v.) en la liberación de hormona de crecimiento (GH) en ratas conscientes y que se mueven libremente.**

- 15 Se conoce que la ghrelina (y sus análogos) estimulan potentemente la liberación de GH desde la pituitaria en diversas especies incluyendo la rata que siguen una dosis intravenosa.

**Objetivos**

1. Determinar si el compuesto 298 estimula la liberación de GH en las ratas.
2. Determinar si el compuesto 298 modula la liberación de GH inducida por la ghrelina en las ratas.

**Procedimiento**

- 20 1. Modelo adaptado de Tannenbaum y col. (2003), *Endocrinology* 144:967-974.
2. Ratas implantadas con cánulas intravenosas (i.v.) crónicas.
3. Se permitía a las ratas moverse libremente incluso durante la administración de fármacos o la extracción de sangre con el fin de minimizar los cambios inducidos por el estrés en la liberación de GH.
4. La administración del compuesto 298 en niveles pico y valle de GH para medir:
  - 25 a. El efecto estimulador, si lo hubiere, en la liberación de GH;
  - b. Si cualquier efecto estimulador se mantiene con una administración repetida.
5. Se toman muestras de sangre en intervalos definidos de 15 minutos a lo largo del día de la prueba y se mide la hormona de crecimiento (GH) directamente mediante radioinmunoanálisis.
6. Compuesto puesto a prueba a 3, 30, 300, 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (i.v., N = 5-6/ratas por grupo).
- 30 7. Ghrelina (control positivo) puesta a prueba a 5  $\mu\text{g}$  (i.v.).

**Resultados**

- El compuesto 298 en dosis de hasta 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  no causa ninguna diferencia significativa en la liberación pulsátil en comparación con controles del vehículo (Figura 12 para 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). La ghrelina en una dosis de 5  $\mu\text{g}$  causa un aumento significativo en la liberación de GH cuando se administra en niveles pico y valle (control positivo). La administración del compuesto 298 10 min. antes que la ghrelina ni inhibe ni aumenta la liberación de GH inducida por la ghrelina (Figura 12B). Como indicador secundario de la liberación de GH, también se examinaron los efectos del compuesto 298 en los niveles de IGF-1 en la administración de 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . No se observaron cambios en los niveles de IGF-1 tras el tratamiento con el compuesto 298.

**4. Efecto del compuesto 298 en la desensibilización del receptor *hGHS-R1a***

- 40 Los receptores acoplados a la proteína G pueden sufrir una desensibilización del receptor por la estimulación agonista, en el cual el grado de la desensibilización del receptor es parcialmente característico del agonista. Es deseable una desensibilización menor porque esto está correlacionado con un desarrollo menor de la tolerancia con un uso crónico de fármacos. Este factor, entre otros, ha estado implicado en los pobres resultados clínicos del GHS.

**Objetivo**

- 45 1. Determinar en qué medida el compuesto 298 causa desensibilización del receptor de ghrelina (clon humano, *hGHS-R1a*).

**Procedimiento**

1. Estudios mediante FLIPR (Lector de placas de imágenes fluorométrico, Molecular Devices).
2. Ensayo desarrollado en células HEK293 que expresan el *hGHS-R1a*.
- 50 3. La potencia agonista del compuesto 298 se calculó empleando muestras por duplicado sobre una curva de

concentración de 12 puntos;  $CE_{50}$  establecido para el compuesto 298.

4. En un experimento separado, unas células que expresan el *hGHS-R1a* se exponen a una gama de concentraciones del compuesto 298 (1, 10, 100, 1000 nM) durante 3 minutos. Se lava el compuesto 298 y después las células son tratadas con una concentración de ghrelina ( $CE_{100}$ ) que suscita una estimulación máxima en los receptores no desensibilizados.

5. Se calcula un valor de  $CD_{50}$ . El valor de  $CD_{50}$  se define como la concentración de pretratamiento del compuesto 298 que desensibiliza la respuesta de la ghrelina ( $CE_{100}$ ) al 50 %.

## Resultados

El compuesto 298 es un agonista completo ( $CE_{50} = 5$  nM; Figura 13A). Unas concentraciones de pretratamiento en aumento del compuesto 298 desensibilizan la respuesta máxima a la ghrelina  $CE_{100}$  ( $CD_{50} = 32$  nM; Figura 13B). El valor  $CD_{50}$  es >6 veces menos potente que el valor  $CE_{50}$ , por lo que el compuesto 298 estimula el receptor de manera más potente que desensibiliza el receptor. El compuesto 298 desensibiliza el receptor de forma ~10 veces menos potente que otros agonistas de ghrelina (es decir, el péptido de ghrelina y la capromorelina del GHS [Pfizer]; Figura 13C).

El compuesto 298 posee un perfil de desensibilización favorable puesto que (1) estimula el receptor de manera 6 veces más potente que lo desensibiliza y (2) obtiene una desensibilización a una potencia 10 veces inferior que el ligando endógeno (es decir, la ghrelina) y agonistas de ghrelina de molécula pequeña alternativos. En consecuencia, el compuesto 298 puede obtener una tolerancia menor que unos agonistas de ghrelina alternativos con una dosificación crónica.

## 5. Objetivos del efecto del compuesto 298 sobre el vaciado gástrico de una comida sólida en ratas sin tratamiento

1. Verificar datos del compuesto 298 como agente procinético con efectos potentes en el vaciado gástrico, un modelo para la gastroparesia.

## Procedimientos

1. Se administró una comida de metilcelulosa (2 %) mediante sonda intragástrica a unas ratas en ayunas desde la noche anterior (macho, Wistar, ~200 g, N=5/grupo). La comida se marcó con rojo de fenol (0,05 %).

2. Los artículos de prueba (es decir, el vehículo, el compuesto 298, la metoclopramida, etc.) fueron administrados mediante inyección intravenosa inmediatamente después de la comida.

3. Los animales se sacrificaron 15 minutos después; se extrajo inmediatamente el estómago y se homogeneizó en 0,1 N de NaOH y se centrifugó.

4. El rojo de fenol total restante en el estómago se cuantificó mediante un procedimiento colorimétrico en 560 nm.

5. Un incremento >30 % en el vaciado gástrico, encontrado a partir de la concentración de rojo de fenol en comparación con el grupo de control, se considera significativo.

## Resultados

Tanto la Metoclopramida (producto comercializado para la gastroparesia), la ghrelina y los GHRP-6 (agonistas péptidos de referencia en el *hGHS-R1a*) mostraron un vaciado gástrico significativo (Figura 14A). El compuesto 298 causó un vaciado gástrico significativo de manera proporcional a la dosis con una potencia más de 100 veces superior a la metoclopramida (Figura 14B). El compuesto 298 estimuló potentemente el vaciado gástrico de una comida sólida en ratas vírgenes de tratamiento con una potencia 100 veces superior a la metoclopramida, un fármaco usado actualmente con actividad procinética.

## 6. Objetivo del efecto del compuesto 298 en el tratamiento del íleo posoperatorio en ratas

Calcular la utilidad del compuesto 298 en un modelo de rata con íleo posoperatorio (POI).

## Procedimientos

1. Modelo adaptado de Kälff y col. (1998), *Ann Surg* 228:652-63.

2. Se les implantó a las ratas (macho, Sprague-Dawley, 250-300 g) catéteres en la vena yugular para acomodar la dosificación de los artículos de prueba.

3. Las ratas permanecieron en ayunas toda la noche, se las anestesió con isoflurano y se las sometió a cirugía abdominal.

4. Después de una incisión abdominal, se procedió a la evisceración del intestino delgado, intestino ciego e intestino grueso durante un período de 15 min y se mantuvieron húmedos con salino.

5. Se recorrió el intestino con los dedos, una manipulación de los intestinos clínicamente relevante que se caracteriza por pellizcar primero la parte superior del intestino delgado y continuar la manipulación hacia el intestino grueso.

6. Se deja que las ratas se recuperen durante 15 min a partir de la desaparición de cualquier efecto de la anestesia con isoflurano.

7. Se les administra a las ratas el vehículo o el compuesto 298 (30, 100, o 300 µg/kg, i.v., N=6/gp) seguido de la sonda intragástrica con la comida de metilcelulosa <sup>99m</sup>Tc (2 %).

8. Después de 15 min, se practicó la eutanasia a las ratas y se aislaron el estómago y segmentos de 10 cm consecutivos de intestino. Se midió la radioactividad (<sup>99m</sup>Tc) en cada tejido aislado como medio para medir el tránsito de la comida.

## Resultados

En la Figura 15, la distribución de las barras indica la distribución de la comida en el estómago ('ST') y en los segmentos de 10 cm consecutivos del intestino delgado a los 15 min después de la sonda oral. La cirugía abdominal unida al recorrido de los intestinos causó un íleo significativo en las ratas que se determina en comparación con los grupos vírgenes de tratamiento (es decir, que no han sido operados) y de tratamiento de POI. El compuesto 298 incrementó significativamente el vaciado gástrico y el tránsito intestinal en concentraciones de ensayo de 100 a 300 µg/kg (i.v.). Los datos correspondientes a la dosis de 100 µg/kg se presentan en la Figura 15. A 100 µg/kg (i.v.), el compuesto 298 promovió significativamente el tránsito gastrointestinal en un 2,7x medido por el centro geométrico de la comida en comparación con el grupo de tratamiento de POI+vehículo. El compuesto 298 mejoró significativamente el vaciado gástrico y el tránsito intestinal en las ratas con íleo posoperatorio. El compuesto 298 puede tratar de manera efectiva un íleo posquirúrgico existente; de este modo, no se requiere el uso profiláctico previo a la cirugía como sucede con los antagonistas opiáceos en el desarrollo clínico.

### 7. El efecto de los compuestos de la divulgación sobre el vaciado gástrico y el tránsito gastrointestinal en un modelo de vaciado gástrico tardío por opiáceos

Los analgésicos opioides, como la morfina, son conocidos por retrasar el tránsito gastrointestinal, lo que supone un importante efecto secundario para esta clase de fármacos. El término clínico para este síndrome es la disfunción intestinal inducida por opiáceos (DIO). Además, los pacientes que se están recuperando de una cirugía abdominal sufren un íleo posoperatorio que se ve exacerbado por una terapia de opioides simultánea para el dolor posquirúrgico.

#### Objetivo

1. Determinar si los compuestos de la divulgación pueden ser útiles terapéuticamente en el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opiáceos.

#### Procedimientos

1. Se les implantan a las ratas (macho, Sprague-Dawley, 250-300 g) catéteres en la vena yugular para acomodar la dosificación de los artículos de prueba.

2. Se administra morfina (3 mg/kg s.c.) a las ratas que han estado en ayunas toda la noche.

3. Después de 30 min, se les administra a las ratas el vehículo o el compuesto 298 (300 o 1000 µg/kg, i.v., n = 4-6/gp) seguido de una sonda intragástrica con la comida de metilcelulosa <sup>99m</sup>Tc (2 %).

4. Después de 15 min, se practica la eutanasia a las ratas y se aíslan el estómago y segmentos de 10 cm consecutivos del intestino. Se mide la radiocatividad (<sup>99m</sup>Tc) en cada tejido aislado como medio para medir el tránsito de la comida.

## Resultados

La morfina (3 mg/kg, s.c.) retrasó significativamente el vaciado gástrico y el tránsito intestinal en las ratas (Figura 16A). El tránsito gastrointestinal tardío por opiáceos se revirtió eficazmente de manera proporcional a la dosis mediante el tratamiento con el compuesto 298 (i.v.) (Figura 16B).

### 8. Estabilidad metabólica en el plasma humano

Los fármacos son susceptibles a la degradación enzimática en plasma mediante la acción de diversas proteinasas y esterasas. De ese modo, la estabilidad del plasma se lleva a cabo a menudo como un examen metabólico en las fases tempranas de la identificación del fármaco. El objetivo de este estudio es medir la estabilidad metabólica de los compuestos de la presente divulgación en el plasma humano.

#### Procedimiento experimental

La estabilidad del compuesto 298 en el plasma humano a 37 °C se ha medido a las 2 y 24 h. Se han estudiado dos formas del compuesto 298: la amina libre y la sal clorhidrato. Además, se ha establecido la estabilidad del compuesto 298 en plasma a solas y en plasma tamponado con una solución salina tamponada con fosfato (PBS por sus siglas en inglés) en la que la ratio de plasma frente al tampón de fosfato (7,0 pH) es de 20:1. Se llevaron a cabo ensayos y se analizaron en muestras por triplicado. El compuesto 298 se extrajo de la matriz de plasma empleando una técnica de extracción en fase sólida (SPE por sus siglas en inglés) (cartucho de Oasis MCX). El análisis de las muestras se realiza empleando cromatografía líquida-espectrometría de masa (CL-EM por sus siglas en inglés) en modo APCI<sup>+</sup> (ionización química a presión atmosférica). El nivel del compuesto 298 en muestras de plasma se

compara con el nivel del compuesto 298 en una muestra adicionada almacenada a -60 °C del mismo grupo de plasma. Los resultados se presentan en forma de porcentaje de recuperación del compuesto 298.

**Tabla 8. Porcentaje de recuperación del compuesto 298 después de la incubación en plasma humano (37 °C).**

Triplicados	Amina libre		Amina libre + PBS		Sal clorhidrato		Sal clorhidrato + PBS	
	2 horas (%)	24 horas (%)	2 horas (%)	24 horas (%)	2 horas (%)	24 horas (%)	2 horas (%)	24 horas (%)
Ensayo n.º 1	101,0	105,5	98,3	97,9	100,2	96,6	102,9	97,8
Ensayo n.º 2	100,3	95,6	100,4	100,8	99,1	104,3	97,4	101,9
Ensayo n.º 3	101,3	100,9	98,3	101,9	101,6	102,3	99,4	98,5
Media	100,9	100,7	99,0	100,2	100,3	101,1	99,9	99,4
Desviación estándar	0,5	4,9	1,2	2,1	1,3	4,0	2,7	2,2
RSD	0,5	4,9	1,3	2,1	1,3	4,0	2,7	2,2

- 5 Tal como se muestra en la Tabla 8, el compuesto 298 es estable en el plasma humano a 37 °C durante al menos 24 horas independientemente de la forma del compuesto (es decir, amina libre o sal) o si las muestras de plasma están tamponadas o no con PBS.

#### 9. Perfil de interacción del compuesto 298 en nueve subtipos de enzimas del citocromo humano P450

- 10 El compuesto 298 (0,0457 a 100 µM) posee una actividad de inhibición mínima en todas las enzimas del citocromo P450 ensayadas, excepto la enzima cyp3A4, y cuenta con una actividad de inhibición moderada en la cyp3A4. No estaba previsto que la actividad de inhibición observada para el compuesto 298 en la cyp3A4 fuera fisiológicamente relevante basada en las dosis bajas del compuesto 298 requeridas para la actividad terapéutica. Además, no existían indicios de que el compuesto 298 experimentaría una interacción entre fármacos con analgésicos opioides que pueden ser coadministrados a los pacientes de POI.

#### 15 10. Perfil del compuesto 298 en la inhibición de canal de hERG

El compuesto 298 (1, 10 µM) no tuvo un efecto significativo en la función del canal de hERG en comparación con los controles del vehículo (0,1 % DMSO). E-4031 (control positivo) inhibió completamente las corrientes del canal de hERG a 500 nM.

#### Ejemplo 5

#### 20 Modelo animal de gastroparesia

Las comidas hipercalóricas son conocidas por dificultar el vaciado gástrico. Esta observación ha sido explotada recientemente por Megens, A.A.; y col. (sin publicar) para desarrollar un modelo en ratas para el vaciado gástrico tardío tal como se experimenta en la gastroparesia.

#### Materiales

- 25 1. Ratas Wistar, macho, 200-250 g  
2. Comida de prueba de chocolate: 2 ml Clinutren ISO® (1,0 kcal/ml, Nestle SA, Vevey Suiza)

#### Procedimiento

- 30 Se proporciona la comida de prueba a los sujetos mediante sonda por vía oral en el momento = 0. Después de 60 min, los sujetos se sacrifican, se extirpan los estómagos y se pesan los contenidos. Los animales sin tratamiento experimentaron un retraso significativo en el vaciado gástrico como denota el mayor contenido estomacal residual.

- 35 Los compuestos de prueba se administraron de manera intravenosa en forma de soluciones acuosas, o soluciones en salino normal, en el momento = 0 a tres niveles de dosis (0,08 mg/kg; 0,30-0,31 mg/kg, 1,25 mg/kg). Cuando fue preciso, por ejemplo, en los compuestos 21, 299 y 415, se añadió ciclodextrina (CD) 10 % para solubilizar el material. Los compuestos de prueba examinados utilizando inyección subcutánea se administran en el momento = -30 min. Se ensayaron de cuatro a cinco (4-5) ratas por grupo, excepto en el caso del control de ciclodextrina en el cual el grupo comprendía diez (10) ratas.



Z<sub>1</sub> es O o NR<sub>11</sub>;

en el que R<sub>11</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>11</sub> o R<sub>4</sub> y R<sub>11</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

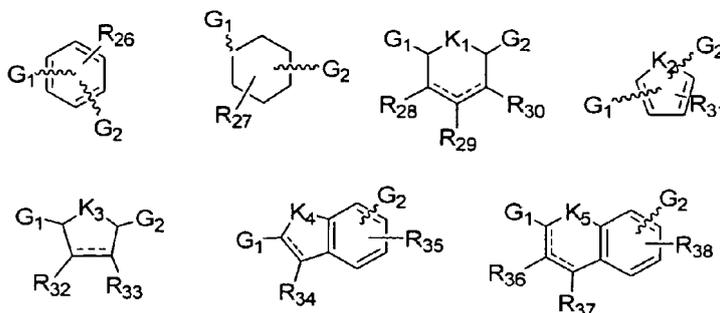
Z<sub>2</sub> es O o NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;

m, n y pág. son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

T es un radical bivalente de fórmula IV:



en el que d y e son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; Y y Z están cada uno opcionalmente presentes; U es -CR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>- o -C(=O)- y se une a X de fórmula I; W, Y y Z cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -NR<sub>23</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>-, -CH=CH- con la configuración Z o E -C=C- y las estructuras de anillo a continuación:



o

en las que G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> son cada uno independientemente un enlace covalente o un radical bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en -O-, -NR<sub>39</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)NH-, -NH-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>-, -CH=CH- con la configuración Z o E y -C≡C-; con G<sub>1</sub> estando unido más cerca al grupo U; en el que cualquier átomo de carbono en los anillos no definidos de otro modo, se reemplaza opcionalmente por N, con la condición de que el anillo no pueda contener más de cuatro átomos de N; K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>, K<sub>4</sub> y K<sub>5</sub> son cada uno independientemente O, NR<sub>42</sub> o S, en el que R<sub>42</sub> es como se define a continuación;

R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, o como alternativa R<sub>2</sub>, y R<sub>22</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido previamente;

R<sub>23</sub>, R<sub>39</sub> y R<sub>42</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, formilo, acilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, amidino, sulfonilo o sulfonamido;

R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, R<sub>AA</sub>, en el que R<sub>AA</sub> es una cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N; o como alternativa uno de R<sub>24</sub> o R<sub>25</sub> es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> están unidos, se unen también a otro heteroátomo;

R<sub>26</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>35</sub> y R<sub>38</sub> están cada uno opcionalmente presentes y, cuando están presente, se sustituyen por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo indicado y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfonilo, sulfonilo y sulfonamido;

R<sub>27</sub> está presente opcionalmente y, cuando está presente, se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo indicado y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfonilo, sulfonilo y sulfonamido;

R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> y R<sub>37</sub> están cada uno opcionalmente presentes y, cuando no hay doble enlace presente en el átomo de carbono al que se une en el anillo, dos grupos están opcionalmente presentes, y cuando están presentes, se sustituye por un hidrógeno presente en el anillo, o cuando no hay doble enlace

presente al átomo de carbono al que se une en el anillo, se sustituye por uno o ambos de los dos átomos de hidrógeno presentes en el anillo y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida y, solamente si está presente un doble enlace, halógeno; y

R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, R<sub>AA</sub> como se ha definido anteriormente, o como alternativa R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido previamente, o como alternativa uno de R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub>, es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino, mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub> están unidos, se unen también a otro heteroátomo;

con la condición de que T no sea un residuo de aminoácido, un fragmento de dipéptido, un fragmento de tripéptido o un fragmento de péptido de orden superior que incluya aminoácidos convencionales.

2. El compuesto de cláusula 1, en el que:

R<sub>1</sub> es H;

R<sub>2</sub> es una cadena lateral de aminoácido que comprende un alquilo o cicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> es una cadena lateral de aminoácido que comprende un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, una cadena de aminoácido que comprende un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o como alternativa R<sub>4</sub> y R<sub>3</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S, o como alternativa R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S;

uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es hidrógeno y el otro es una cadena de aminoácido que comprende alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

R<sub>7</sub> es hidrógeno o alquilo inferior.

3. El compuesto de cláusula 1, en el que:

X es NR<sub>13</sub>, en el que R<sub>13</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o como alternativa R<sub>13</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O, S o N adicional y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

Z<sub>1</sub> es NR<sub>11</sub>, en el que R<sub>11</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o como alternativa R<sub>11</sub> y R<sub>3</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O, S o N adicional y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

Z<sub>2</sub> es NH;

m, n y pág. son cada uno independientemente 0;

R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sub>2</sub> es una cadena de aminoácido que comprende -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-R<sub>14</sub> o -CH(OR<sub>15</sub>)CH<sub>3</sub>,

en la que s es 1, 2, 3, 4 o 5; t es 1, 2 o 3; u es 0, 1, 2 o 3; y v es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sub>14</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; R<sub>15</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; o como alternativa R<sub>2</sub> y R<sub>13</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O, S o N adicional y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

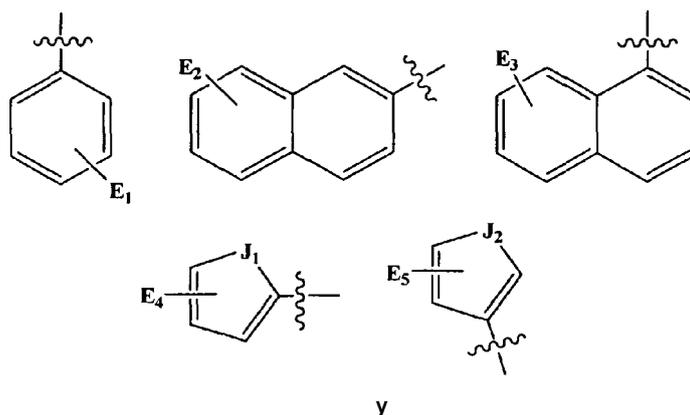
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o una cadena de aminoácido que comprende -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(OR<sub>16</sub>)R<sub>17</sub> en el que R<sub>16</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y R<sub>17</sub> es hidrógeno o alquilo inferior; o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente, o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente, o como alternativa R<sub>3</sub> y R<sub>11</sub> forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O, S o N adicional y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;

R<sub>5</sub> es una cadena de aminoácido que comprende -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sub>18</sub>, en la que w es 2, 3, 4 o 5; x es 1, 2 o 3; y es 0, 1, 2 o 3; z es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sub>18</sub> es arilo, arilo

sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido; y R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

4. El compuesto de cláusula 1, en el que:

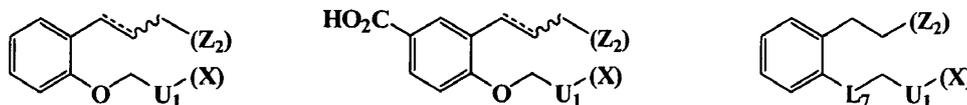
- 5 X, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son cada uno independientemente NH;  
 m, n y pág. son cada uno 0;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O, S o N en el anillo y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;  
 10 R<sub>2</sub> es una cadena de aminoácido que comprende -(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>bb</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>cc</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>dd</sub>-R<sub>19</sub>, o -CH(OR<sub>20</sub>)CH<sub>3</sub>, en el que aa es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; bb es 1, 2 o 3; cc es 0, 1, 2 o 3; y dd es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sub>19</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido; R<sub>20</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;  
 15 R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> cuando R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o como alternativa cuando R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno cuando R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o como alternativa cuando R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que el anillo opcionalmente comprende un átomo de O o S el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido anteriormente;  
 20 R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>6</sub> es una cadena de aminoácido de fórmula -CH<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, en el que R<sub>21</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:

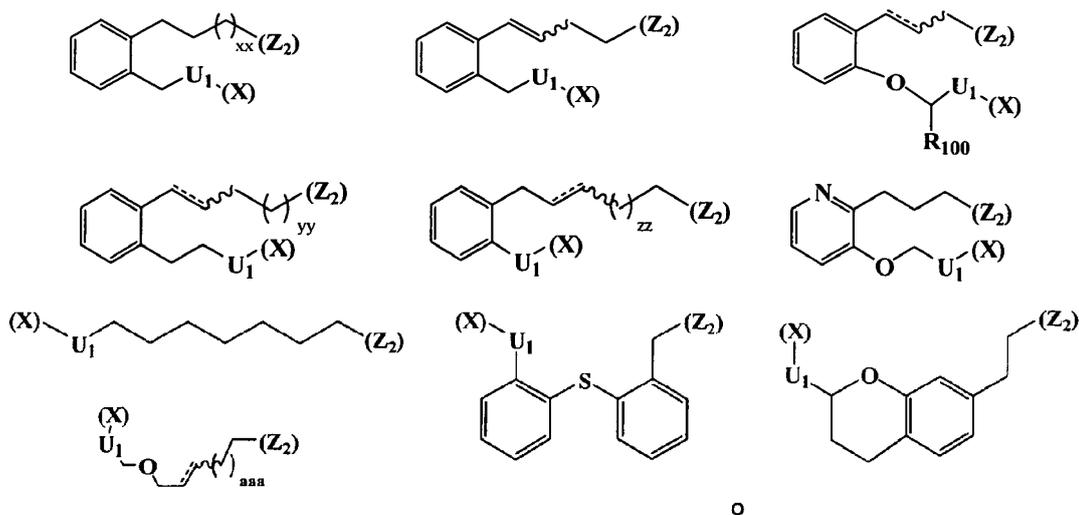


25 en el que:

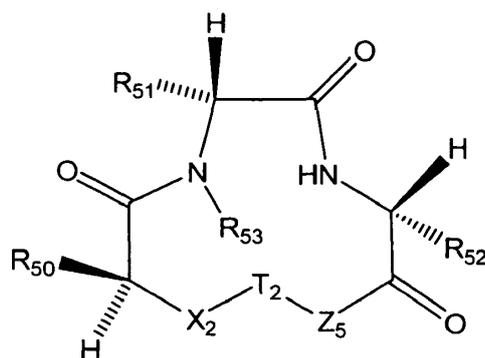
- 30 cualquier átomo de carbono en el anillo no definido de otro modo, se reemplaza opcionalmente por N, con la condición de que un anillo monocíclico no pueda contener más de cuatro átomos de N y un anillo bicíclico no pueda contener más de seis átomos de N; E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>, E<sub>4</sub> y E<sub>5</sub> están cada uno opcionalmente presentes como una sustitución para hidrógeno en una o más posiciones disponibles en el anillo aromático, y cuando están presentes son cada uno independientemente halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfino, sulfonilo o sulfonamido, en el que la sustitución es con el mismo o diferente miembro de grupo seleccionado;  
 35 J<sub>1</sub> y J<sub>2</sub> son cada uno independientemente O o S;  
 R<sub>7</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5. El compuesto de cláusula 1, en el que T es una de las siguientes estructuras:





- 5 en las que (Z<sub>2</sub>) es el sitio de un enlace covalente de T a Z<sub>2</sub>, y Z<sub>2</sub> es como se ha definido anteriormente, y en las que (X) es el sitio de un enlace covalente de T a X, y X es como se ha definido anteriormente;
- L<sub>7</sub> es -CH<sub>2</sub>- o -O-;
- U<sub>1</sub> es -CR<sub>101</sub>R<sub>102</sub>- o -C(=O)-;
- R<sub>100</sub> es alquilo inferior;
- R<sub>101</sub> y R<sub>102</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;
- 10 xx es 2 o 3;
- yy es 1 o 2;
- zz es 1 o 2; y
- aaa es 0 o 1.
6. El compuesto de cláusula 1, en la que:
- 15 R<sub>1</sub> es hidrógeno; y
- R<sub>2</sub> es ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
7. El compuesto de cláusula 1, en la que:
- R<sub>3</sub> es hidrógeno, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 20 R<sub>4</sub> es hidrógeno; y
- R<sub>7</sub> es metilo o etilo.
8. El compuesto de cláusula 1, en la que:
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S; y
- R<sub>7</sub> es hidrógeno.
9. El compuesto de cláusula 1, en la que
- 25 R<sub>5</sub> es -CH<sub>2</sub>-Ar o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ar, en el que Ar es fenilo, fenilo sustituido una o múltiples veces independientemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi o trifluorometilo, naftilo, o naftilo sustituido una o múltiples veces independientemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi o trifluorometilo; y
- R<sub>6</sub> es hidrógeno.
10. El compuesto de cláusula 1, en el que el compuesto es un agonista del receptor de la ghrelina.
- 30 11. El compuesto de cláusula 1, en el que el compuesto es un agonista del receptor de GHS-R1a.
12. El compuesto de la fórmula (II):



(II)

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estequímica del mismo, en el que:

R<sub>50</sub> es  $-(CH_2)_{ss}CH_3$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2)_{tt}CH_3$ ,  $-(CH_2)_{uu}CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-(CHR_{55})_{vv}-R_{56}$  o  $-CH(OR_{57})CH_3$ ,  
 en el que ss es 1, 2 o 3; tt es 1 o 2; uu es 0, 1 o 2; y vv es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sub>55</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>56</sub> es  
 5 amino, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; y R<sub>57</sub> es hidrógeno, alquilo, acilo, amino acilo, sulfonilo,  
 carboxialquilo o carboxiarilo;

R<sub>51</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo o alcoxi;

R<sub>52</sub> es  $-(CHR_{58})_{ww}R_{59}$ ,

en el que ww es 0, 1, 2 o 3; R<sub>58</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, hidroxilo o alcoxi; R<sub>59</sub> es arilo, arilo sustituido,  
 10 heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;

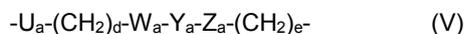
R<sub>53</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sub>2</sub> es O, NR<sub>9</sub> o N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>;

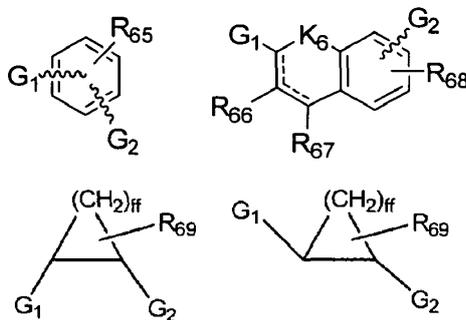
en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonilo, sulfonamido o amidino y R<sub>10</sub> es  
 hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;

Z<sub>5</sub> es O o NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; y

T<sub>2</sub> es un radical bivalente de fórmula V:



en el que d y e son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; Y<sub>a</sub> y Z<sub>a</sub> están cada uno opcionalmente presentes; U<sub>a</sub> es  
 20  $-CR_{60}R_{61}-$  o  $-C(=O)-$  y se une a X<sub>2</sub> de fórmula II, en el que R<sub>60</sub> y R<sub>61</sub> son cada uno independientemente  
 hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, o R<sub>60</sub> y R<sub>61</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12  
 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en  
 O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se ha definido previamente; W<sub>a</sub>, Y<sub>a</sub> y Z<sub>a</sub>  
 cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:  $-O-$ ,  $-NR_{62}-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-$   
 25  $C(=O)-O-$ ,  $-O-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-SO_2-NH-$ ,  $-NH-SO_2-$ ,  $-CR_{63}R_{64}-$ ,  $-CH=CH-$  con la configuración Z  
 o E  $-C\equiv C-$  y las estructuras de anillo mostradas a continuación:



o

en las que G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente, y en las que cualquier átomo de carbono en el  
 30 anillo se reemplaza opcionalmente por N, con la condición de que el anillo aromático no pueda contener más  
 de cuatro átomos de N y el anillo cicloalquilo no pueda contener más de dos átomos de N;

R<sub>62</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un  
 grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, formilo, acilo,  
 carboxialquilo, carboxiarilo, amido, amidino, sulfonilo o sulfonamido;

R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido o como  
 35 alternativa R<sub>AA</sub>; o R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> forman juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros que comprende opcionalmente

uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N; o como alternativa uno de R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, mercapto, carbamoilo, amidino, ureido o guanidino, mientras que el otro es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, excepto cuando el carbono al que R<sub>63</sub> y R<sub>64</sub> están unidos, se unen también a otro heteroátomo; y R<sub>AA</sub> indica la cadena lateral de un aminoácido;

R<sub>65</sub> está presente opcionalmente y, cuando está presente, se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo y cada uno es independientemente halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfinilo, sulfonilo o sulfonamido;

R<sub>66</sub> y R<sub>67</sub> están cada uno opcionalmente presentes y, cuando no hay doble enlace presente en el átomo de carbono al que se une en el anillo, dos grupos están opcionalmente presentes, y cuando están presentes, se sustituye por un hidrógeno presente en el anillo, o cuando no hay doble enlace presente al átomo de carbono al que se une en el anillo, se sustituye por uno o ambos de los dos átomos de hidrógeno presentes en el anillo y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido y, solamente si está presente un doble enlace al átomo de carbono al que se une, halógeno;

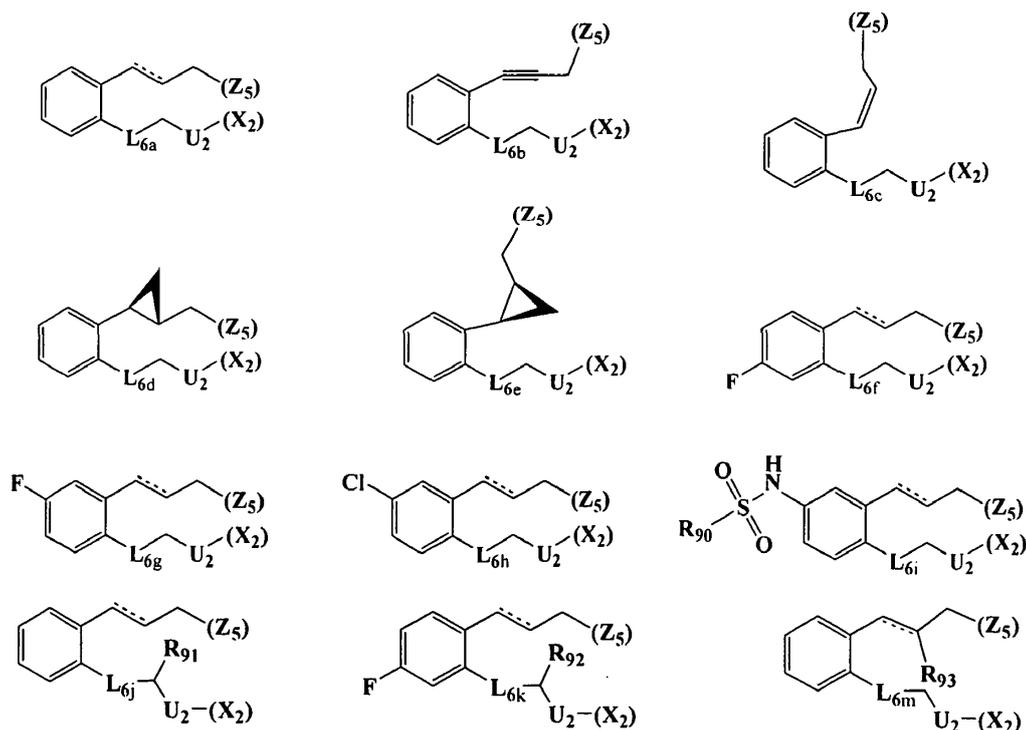
R<sub>68</sub> está presente opcionalmente, cuando está presente, se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo y cada uno es independientemente halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, ciano, nitro, mercapto, sulfinilo, sulfonilo o sulfonamido;

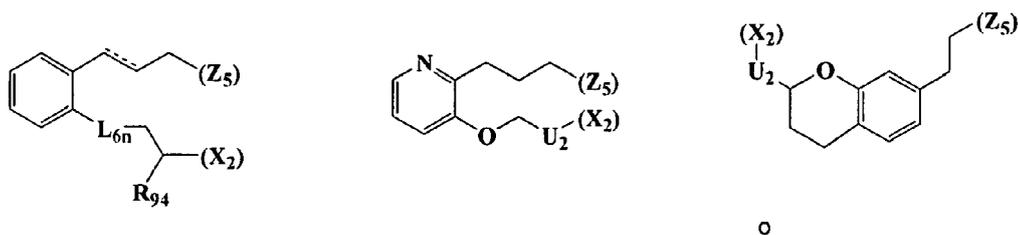
R<sub>69</sub> está presente opcionalmente, y cuando está presente se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en el anillo y cada uno es independientemente alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo o sulfonamido;

K<sub>6</sub> es O o S; y  
ff es 1, 2, 3, 4 o 5;

con la condición de que T<sub>2</sub> no sea un residuo de aminoácido, un fragmento de dipéptido, un fragmento de tripéptido o un fragmento de péptido de orden superior que incluya aminoácidos convencionales;

13. El compuesto de cláusula 12, en el que T<sub>2</sub> se selecciona entre los siguientes:





en las que (Z<sub>5</sub>) es el sitio de un enlace covalente de T<sub>2</sub> a Z<sub>5</sub>, y Z<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente, y en las que (X<sub>2</sub>) es el sitio de un enlace covalente de T<sub>2</sub> a X<sub>2</sub>, y X<sub>2</sub> es como se ha definido anteriormente;

U<sub>2</sub> es -CR<sub>95</sub>R<sub>96</sub>- o -C(=O)-;

L<sub>6a-n</sub> es -CH<sub>2</sub> o -O-;

R<sub>90</sub> es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

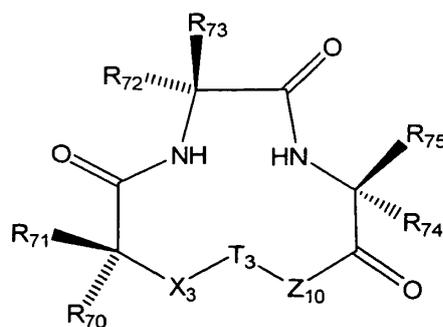
R<sub>91</sub>, R<sub>92</sub>, R<sub>93</sub>, R<sub>95</sub>, R<sub>96</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; y

R<sub>94</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido u oxo.

14. El compuesto de cláusula 12, en el que el compuesto es un agonista del receptor de ghrelina.

10 15. El compuesto de cláusula 12, en el que el compuesto es un agonista del receptor de GHS-R1a.

16. El compuesto de la fórmula (III):



(III)

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, en el que:

R<sub>70</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o como alternativa R<sub>70</sub> y R<sub>71</sub> forman juntos un anillo 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8a</sub> como se define a continuación;

R<sub>71</sub> es hidrógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>bb</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>cc</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>dd</sub>-R<sub>76</sub> o -CH(OR<sub>77</sub>)CH<sub>3</sub> o como alternativa R<sub>71</sub> y R<sub>70</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8a</sub> definido a continuación;

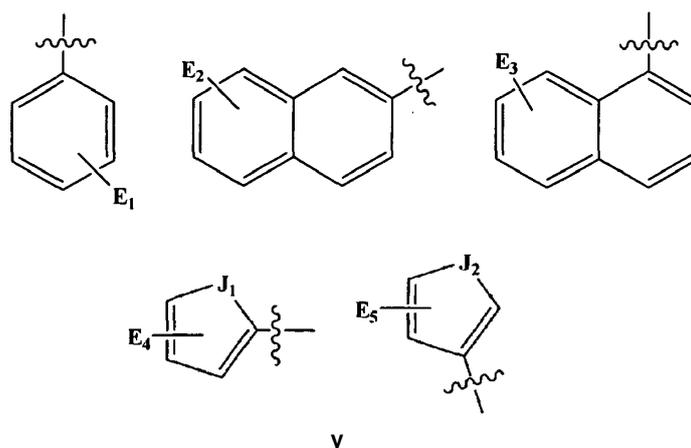
en el que aa es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; bb es 1, 2 o 3; cc es 0, 1, 2 o 3; y dd es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sub>76</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; R<sub>77</sub> es hidrógeno, alquilo, acilo, amino acilo, sulfonilo, carboxialquilo o carboxiarilo;

R<sub>72</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o como alternativa R<sub>72</sub> y R<sub>73</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8b</sub> como se define a continuación;

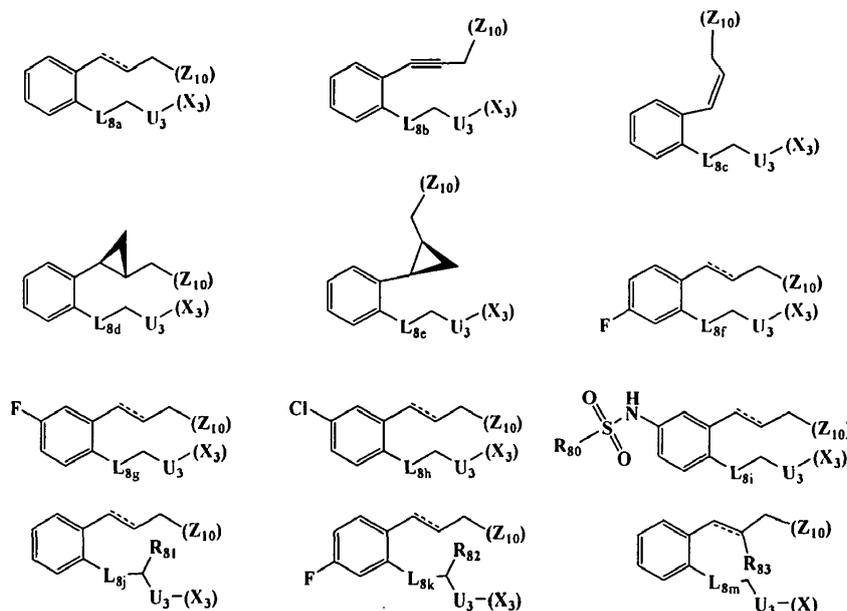
R<sub>73</sub> es hidrógeno, o como alternativa R<sub>73</sub> y R<sub>72</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8b</sub> como se define a continuación;

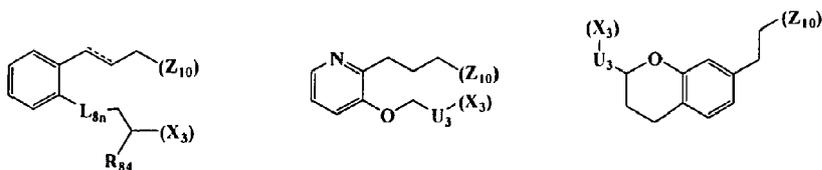
R<sub>74</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o como alternativa R<sub>74</sub> y R<sub>75</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8c</sub> como se define a continuación;

R<sub>75</sub> es -(CHR<sub>78</sub>)R<sub>79</sub>; o como alternativa R<sub>75</sub> y R<sub>74</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, N o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8c</sub> como se define a continuación; en el que R<sub>78</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, hidroxilo o alcoxi; y R<sub>79</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en las siguientes estructuras:



- 5 en las que, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>, E<sub>4</sub> y E<sub>5</sub> están cada uno opcionalmente presentes y cuando están presentes, cada una se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, ciano, sulfinilo y sulfonamido, y representan una sustitución por hidrógeno en una o más posiciones disponibles en el anillo aromático monocíclico o bicíclico, en el que dicha sustitución se hace con el mismo o diferente miembro de grupo seleccionado, y J<sub>1</sub> y J<sub>2</sub> son cada uno independientemente O o S;
- 10 R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>8c</sub> se sustituyen cada uno independientemente con uno o más átomos de hidrógeno en la estructura de anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxo, amino, halógeno, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamoilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonylo y sulfonamido, o, como alternativa, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>8c</sub> son cada uno independientemente un anillo cicloalquilo condensado, un cicloalquilo condensado sustituido, un grupo heterocíclico condensado, un grupo heterocíclico condensado sustituido, un arilo condensado, un arilo condensado sustituido, un heteroarilo condensado o un heteroarilo condensado sustituido cuando se sustituyen por átomos de hidrógeno en dos átomos adyacentes;
- 15 X<sub>3</sub> es O, NR<sub>9</sub> o N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>; en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, sulfonylo, sulfonamido o amidino y R<sub>10</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;
- 20 Z<sub>10</sub> es O o NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; y T<sub>3</sub> es el mismo como se ha definido previamente para T<sub>2</sub> con la excepción de que U<sub>a</sub> se une a X<sub>3</sub> de fórmula III.
- 25 17. El compuesto de cláusula 16, en el que T<sub>3</sub> se selecciona entre las siguientes:





o

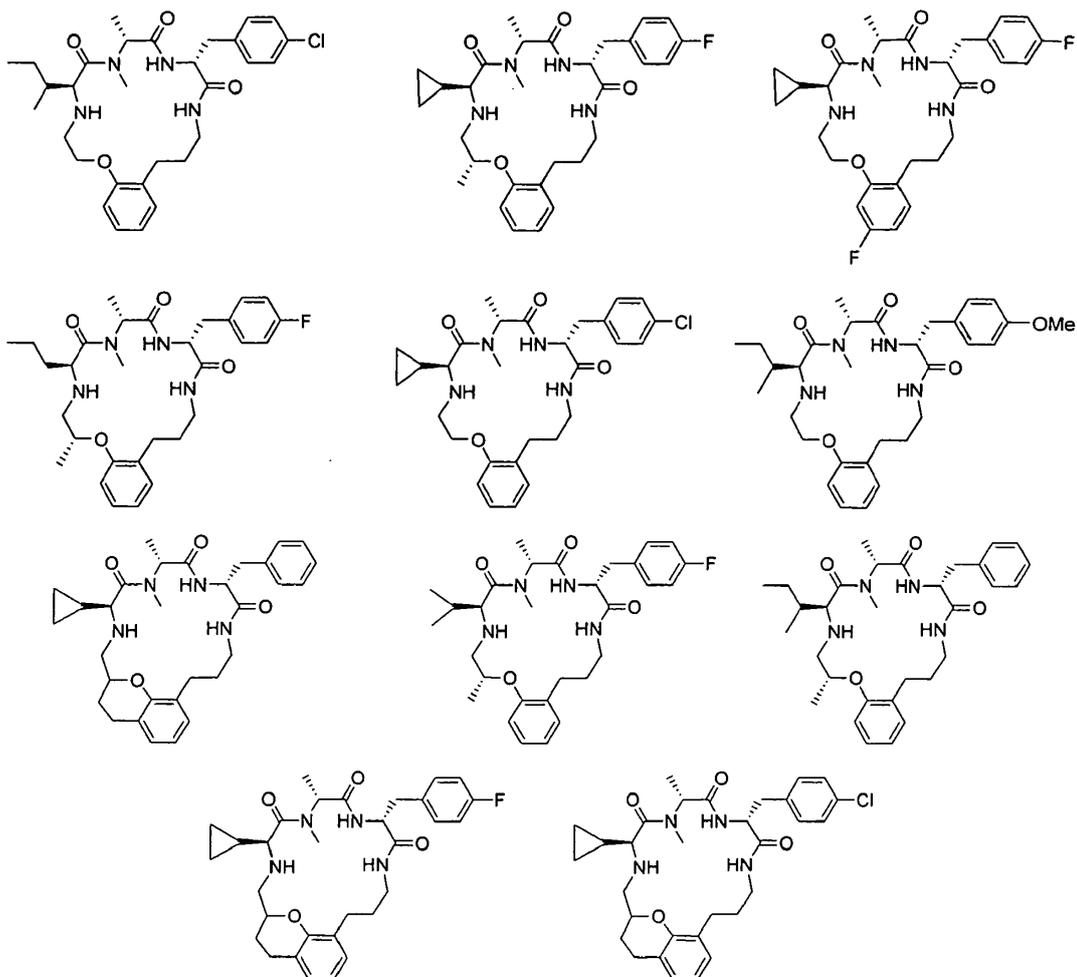
en las que (Z<sub>10</sub>) es el sitio de un enlace covalente de T<sub>3</sub> a Z<sub>10</sub>, y Z<sub>10</sub> es como se ha definido anteriormente, y en las que (X<sub>3</sub>) es el sitio de un enlace covalente de T<sub>3</sub> a X<sub>3</sub>, y X<sub>3</sub> es como se ha definido anteriormente; y L<sub>8a-n</sub> es -CH<sub>2</sub> o -O-;

- 5 U<sub>3</sub> es -CR<sub>85</sub>R<sub>86</sub>- o -C(=O)-;  
 R<sub>80</sub> es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;  
 R<sub>81</sub>, R<sub>82</sub>, R<sub>83</sub>, R<sub>85</sub> y R<sub>86</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido; y  
 R<sub>84</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido u oxo.

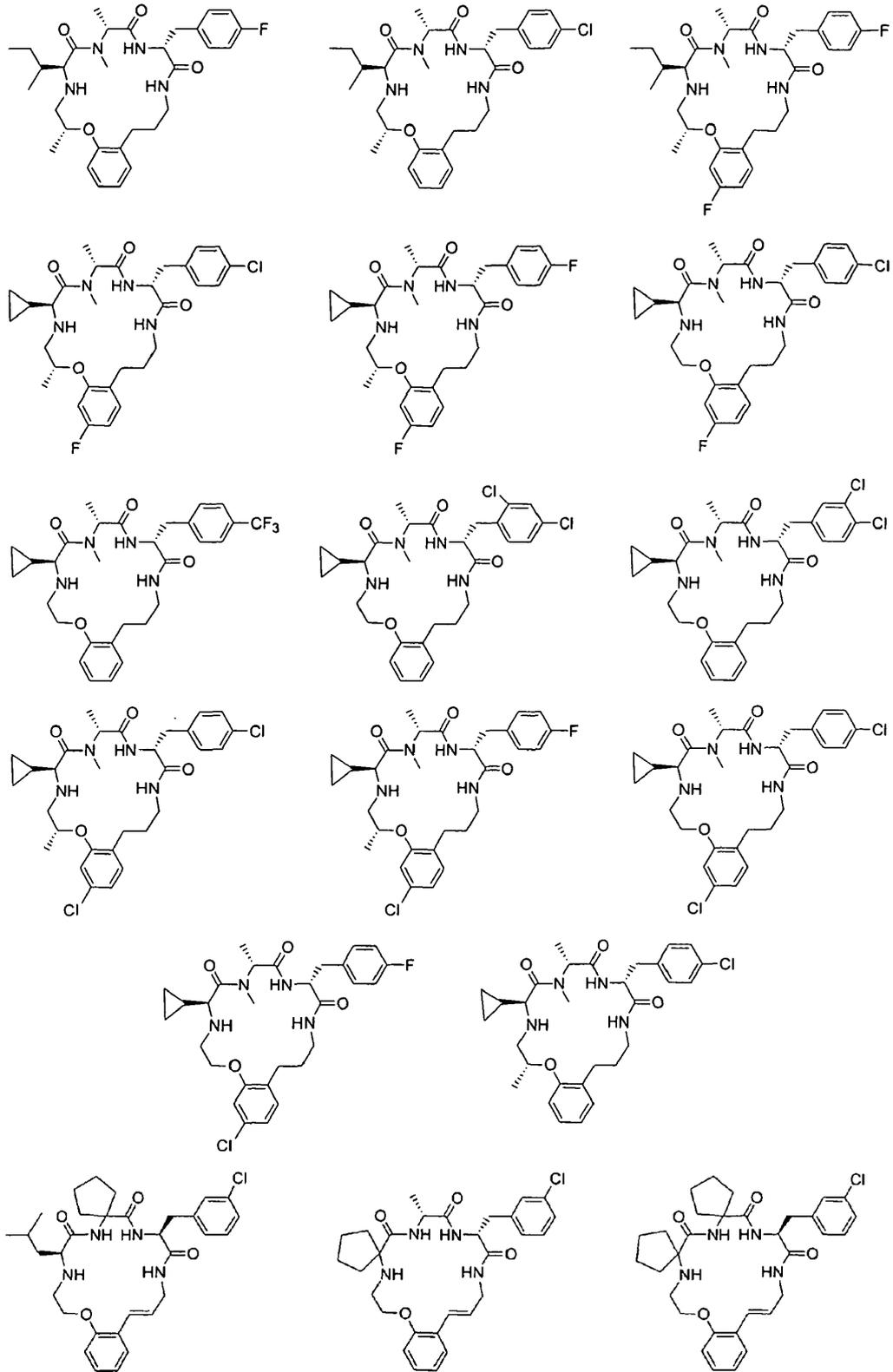
10 18. El compuesto de cláusula 16, en el que el compuesto es un agonista del receptor de ghrelina.

19. El compuesto de cláusula 16, en el que el compuesto es un agonista del receptor de GHS-R1a.

20. Un compuesto representado por las siguientes estructuras:



15



5

o

,

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo.

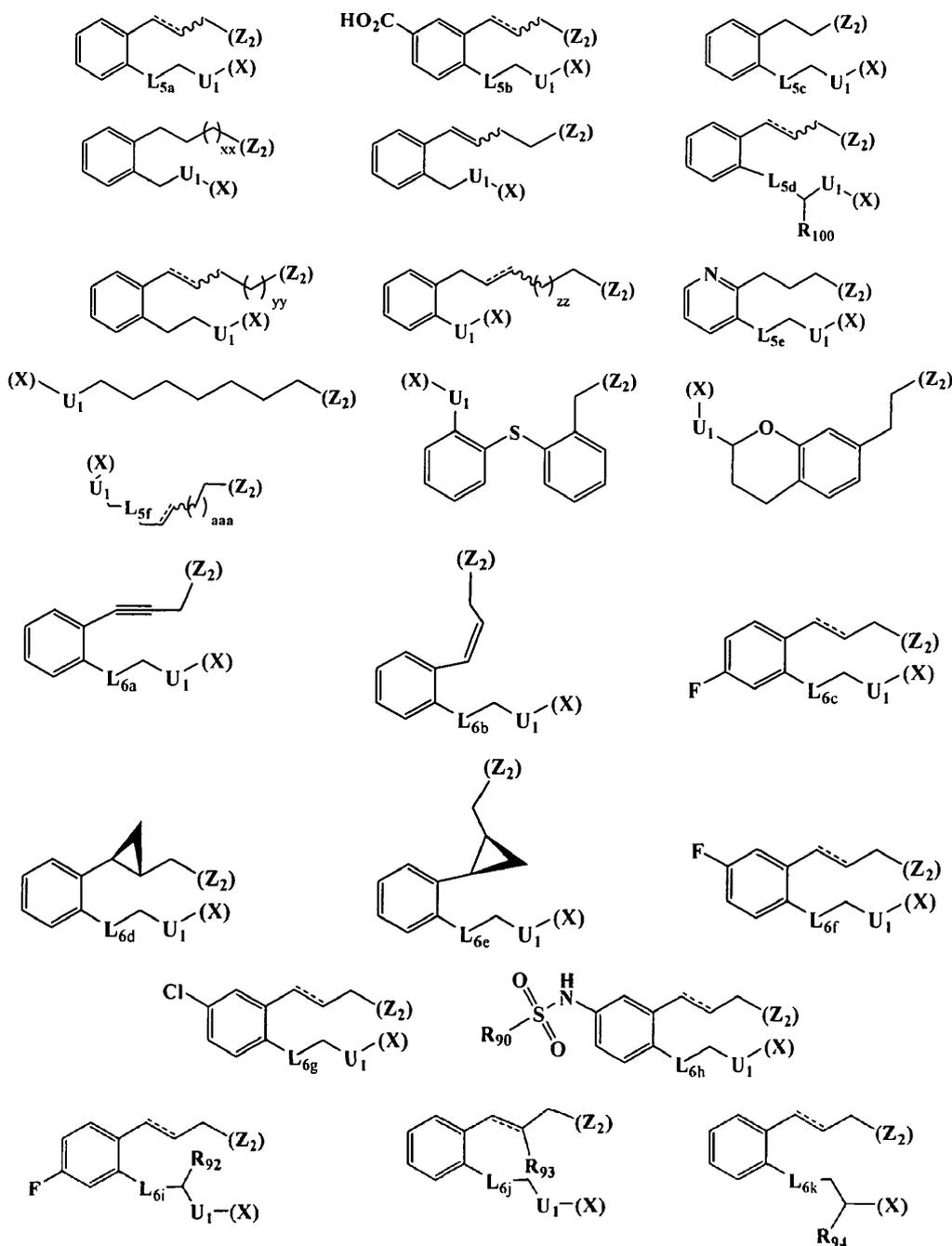
21. El compuesto de cláusula 20, en el que el compuesto es un agonista del receptor de ghrelina.

22. El compuesto de cláusula 20, en el que el compuesto es un agonista del receptor de GHS-R1a.

10 23. Un compuesto macrocíclico, que comprende:

(a) una estructura de componente básico; y  
 (b) un compuesto de enlace seleccionado entre las siguientes estructuras:

5



o

10

en las que:

15

20

(Z<sub>2</sub>) es un primer sitio de un enlace covalente a la estructura del componente básico;  
 (X) es un segundo sitio de un enlace covalente a la estructura del componente básico;  
 L<sub>5a-f</sub> y L<sub>6a-k</sub> son cada uno independientemente -CH<sub>2</sub>- o -O-;  
 U<sub>1</sub> es -CR<sub>101</sub>R<sub>102</sub>- o -C(=O)-;  
 R<sub>90</sub> es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;  
 R<sub>92</sub> y R<sub>93</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;  
 R<sub>94</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido u oxo;  
 R<sub>100</sub> es alquilo inferior;  
 R<sub>101</sub> y R<sub>102</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;  
 xx es 2 o 3;

yy es 1 o 2;

zz es 1 o 2;

aaa es 0 o 1, y en el que la estructura del componente básico y el componente de enlace se someten a ciclación para formar el compuesto macrocíclico.

5 24. El compuesto macrocíclico de cláusula 23, en el que la estructura del componente básico comprende aminoácidos, hidroxiaácidos, glicinas N-alkiladas, hidrazina ácidas, aza-aminoácidos y otros radicales bivalentes que contienen un sustituto de un enlace peptídico para imitar un fragmento peptídico.

25. El compuesto macrocíclico de cláusula 23, en el que la estructura del componente básico comprende además un componente de enlace.

10 26. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto de fórmula (I) de cláusula 1; y  
un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

27. La composición farmacéutica de cláusula 26 que comprende adicionalmente un secretagogo de hormona de crecimiento.

15 28. La composición farmacéutica de cláusula 27, en la que un secretagogo de hormona de crecimiento es hexarelina, GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6, ipamorelina, MK-0677, NN703, capromorelina, G7039, G7134, G7203, G7502, SM-130686, RC-1291, L-692429, L-692587, L-739943, L-163255, L-163540, L-163833, L-166446, CP-424391, EP-51389, LY-444711, NNC-26-0235, NNC-26-0323, NNC-26-0610, NNC-26-0722, NNC-26-1089, NNC-26-1136, NNC-26-1137, NNC-26-1187, NNC-26-1291, factor de liberación de hormona de crecimiento, IGF-I o IGF-II.

20 29. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (II) de cláusula 12; y  
(b) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30. La composición farmacéutica de cláusula 29 que comprende adicionalmente un secretagogo de hormona de crecimiento.

25 31. La composición farmacéutica de cláusula 30, en la que el secretagogo de hormona de crecimiento es hexarelina, GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6, ipamorelina, MK-0677, NN703, capromorelina, G7039, G7134, G7203, G7502, SM-130686, RC-1291, L-692429, L-692587, L-739943, L-163255, L-163540, L-163833, L-166446, CP-424391, EP-51389, LY-444711, NNC-26-0235, NNC-26-0323, NNC-26-0610, NNC-26-0722, NNC-26-1089, NNC-26-1136, NNC-26-1137, NNC-26-1187, NNC-26-1291, factor de liberación de hormona de crecimiento, IGF-I o IGF-II.

30 32. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (III) de cláusula 16; y  
(b) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

33. La composición farmacéutica de cláusula 32 que comprende adicionalmente un secretagogo de hormona de crecimiento.

35 34. La composición farmacéutica de cláusula 33, en la que el secretagogo de hormona de crecimiento es hexarelina, GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6, ipamorelina, MK-0677, NN703, capromorelina, G7039, G7134, G7203, G7502, SM-130686, RC-1291, L-692429, L-692587, L-739943, L-163255, L-163540, L-163833, L-166446, CP-424391, EP-51389, LY-444711, NNC-26-0235, NNC-26-0323, NNC-26-0610, NNC-26-0722, NNC-26-1089, NNC-26-1136, NNC-26-1137, NNC-26-1187, NNC-26-1291, factor de liberación de hormona de crecimiento, IGF-I o IGF-II.

40 35. Una composición farmacéutica que comprende:

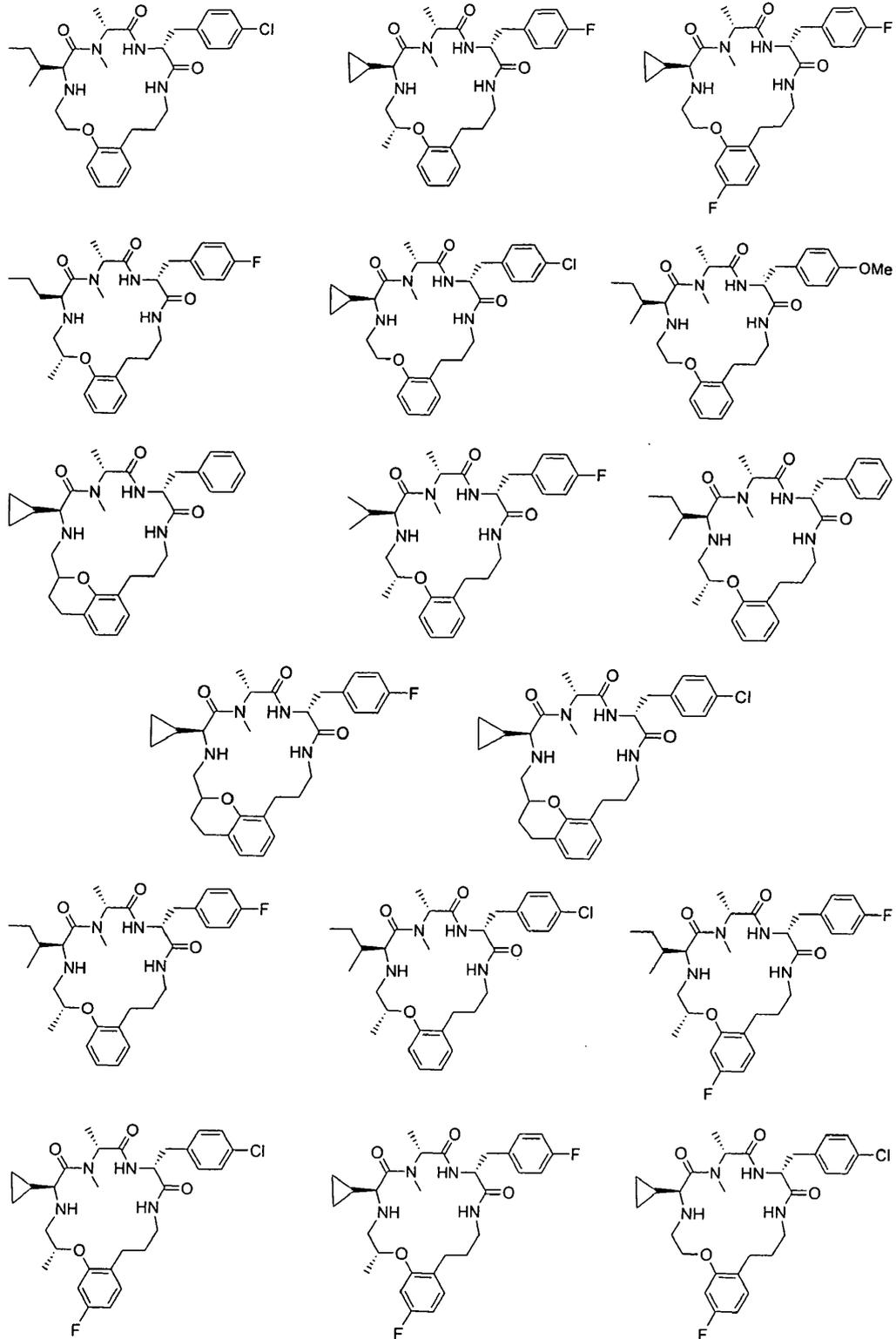
(a) uno cualquiera de los compuestos de cláusula 20; y  
(b) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

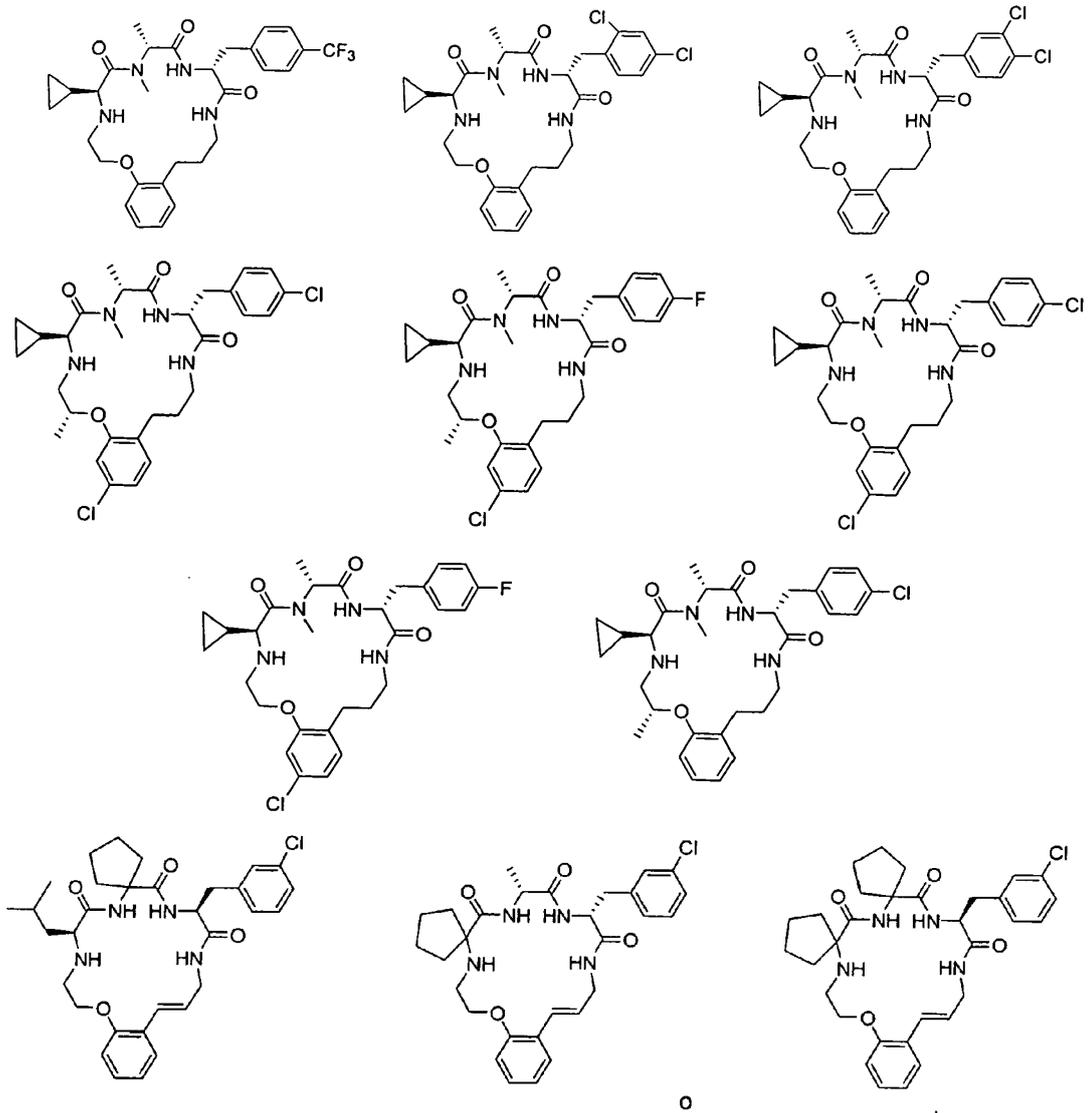
36. La composición farmacéutica de cláusula 35 que comprende adicionalmente un secretagogo de hormona de crecimiento.

45 37. La composición farmacéutica de cláusula 36, en la que el secretagogo de hormna de crecimiento es hexarelina, GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6, ipamorelina, MK-0677, NN703, capromorelina, G7039, G7134, G7203, G7502, SM-130686, RC-1291, L-692429, L-692587, L-739943, L-163255, L-163540, L-163833, L-166446, CP-424391, EP-51389, LY-444711, NNC-26-0235, NNC-26-0323, NNC-26-0610, NNC-26-0722, NNC-26-1089, NNC-26-1136, NNC-26-1137, NNC-26-1187, NNC-26-1291, factor de liberación de hormona de crecimiento, IGF-I o IGF-II.

50

38. Un kit que comprende uno o más recipientes que contienen unidades de dosificación farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen la siguiente estructura:





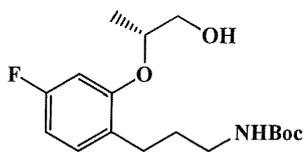
5 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, en el que el contenedor se empaqueta con instrucciones opcionales para el uso del mismo.

39. El kit de cláusula 38, en el que el kit comprende adicionalmente un secretagogo de hormona de crecimiento.

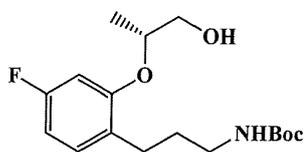
Lo anterior es ilustrativo de la presente invención, y no debe interpretarse como limitativo de la misma. La invención se define por las siguientes reivindicaciones, con equivalentes de las reivindicaciones que se incluyen en el mismo.

REIVINDICACIONES

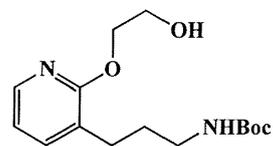
1. Un compuesto de una cualquiera de las siguientes fórmulas:



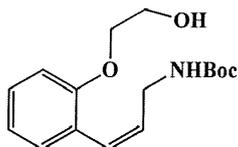
T75a



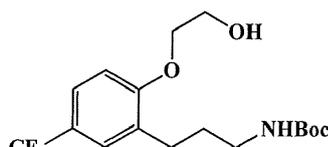
T75b



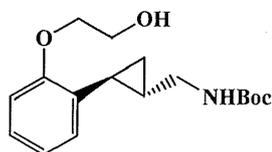
T77



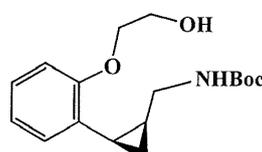
T66



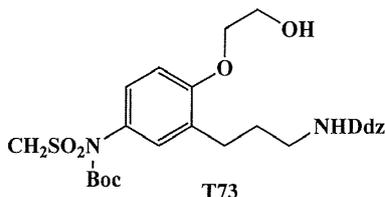
T72



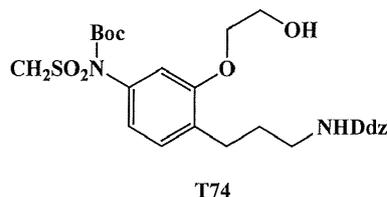
T67



T68

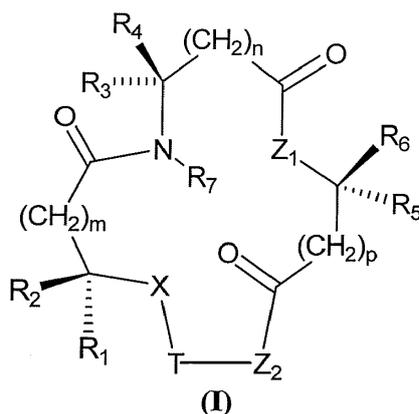


T73



T74

2. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la síntesis de un compuesto macrocíclico conformacionalmente definido de fórmula I:



(I)

10 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla estereoquímica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

15 R<sub>1</sub> es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación, o como alternativa R<sub>1</sub> y R<sub>9</sub> forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con R<sub>8</sub> como se define a continuación;  
R<sub>2</sub> es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está

opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación, o como alternativa  $R_2$  y  $R_9$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;

$R_3$  es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación, o como alternativa,  $R_3$  y  $R_7$  o  $R_3$  y  $R_{11}$  forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;

$R_4$  es hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, o como alternativa  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O o S en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación, o como alternativa  $R_4$  y  $R_7$  o  $R_4$  y  $R_{11}$  forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;

$R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido o como alternativa,  $R_5$  y  $R_6$  forman juntos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;

$R_7$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, o como alternativa  $R_3$  y  $R_7$  o  $R_4$  y  $R_7$  forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se define a continuación;

$R_8$  se sustituye por uno o más átomos de hidrógeno en la estructura de anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, arilo, oxo, amino, halógeno, formilo, acilo, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, amido, carbamilo, guanidino, ureido, amidino, mercapto, sulfinilo, sulfonilo y sulfonamido, o, como alternativa,  $R_8$  es un cicloalquilo condensado, un anillo cicloalquilo condensado sustituido, un grupo heterocíclico condensado, un grupo heterocíclico condensado sustituido, un arilo condensado, un arilo condensado sustituido, un heteroarilo condensado o un heteroarilo condensado sustituido cuando se sustituye por átomos de hidrógeno en dos átomos adyacentes;

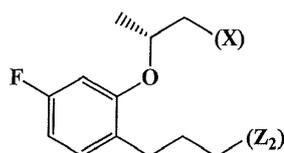
X es NH;

$Z_1$  es O o  $NR_{11}$ ,

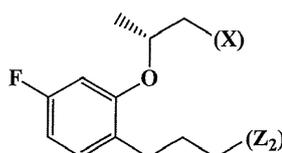
en la que  $R_{11}$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, o como alternativa  $R_3$  y  $R_{11}$  o  $R_4$  y  $R_{11}$  forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 u 7 miembros, que comprende opcionalmente un átomo de O, S o N adicional en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con  $R_8$  como se ha definido anteriormente;

$Z_2$  es NH;

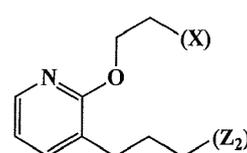
-T- es



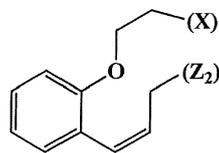
T75a



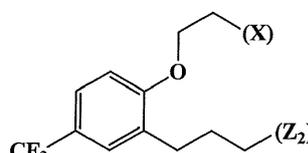
T75b



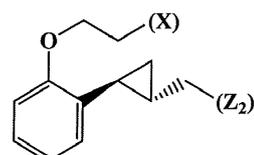
T77



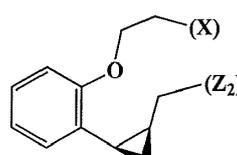
T66



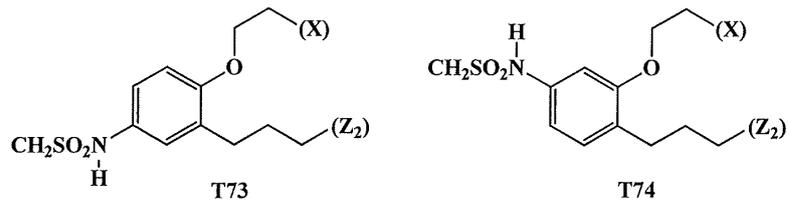
T72



T67

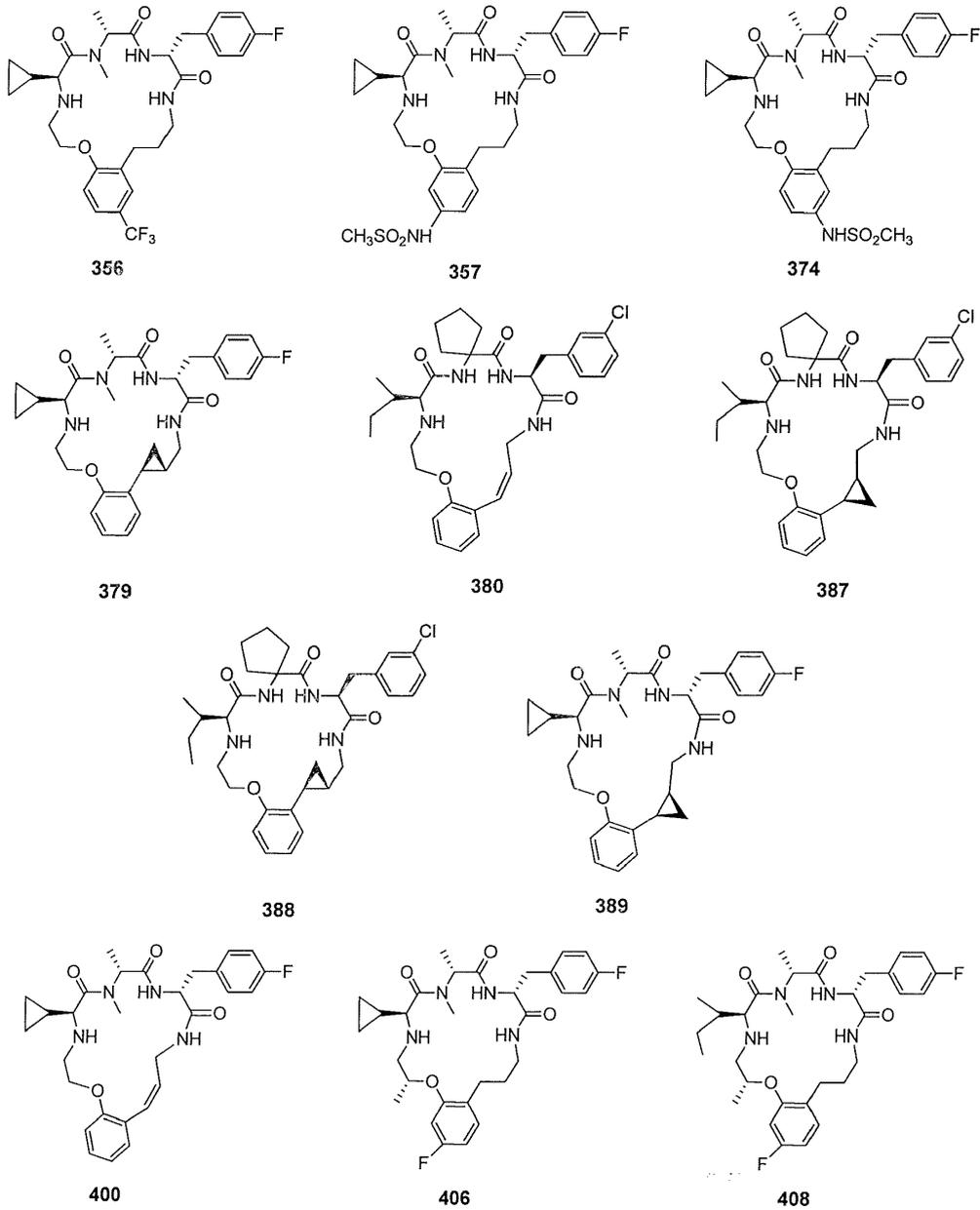


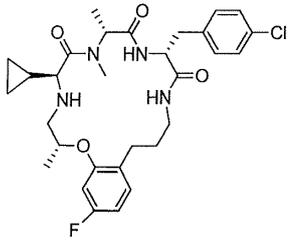
T68



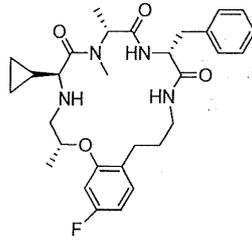
en las que (X) muestra la conectividad entre T y X y (Z<sub>2</sub>) muestra la conectividad entre T y Z<sub>2</sub>;

3. El uso de la reivindicación 2 en el que el compuesto macrocíclico conformacionalmente definido se selecciona entre uno de los siguientes compuestos:

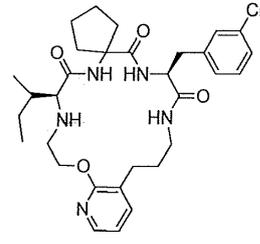




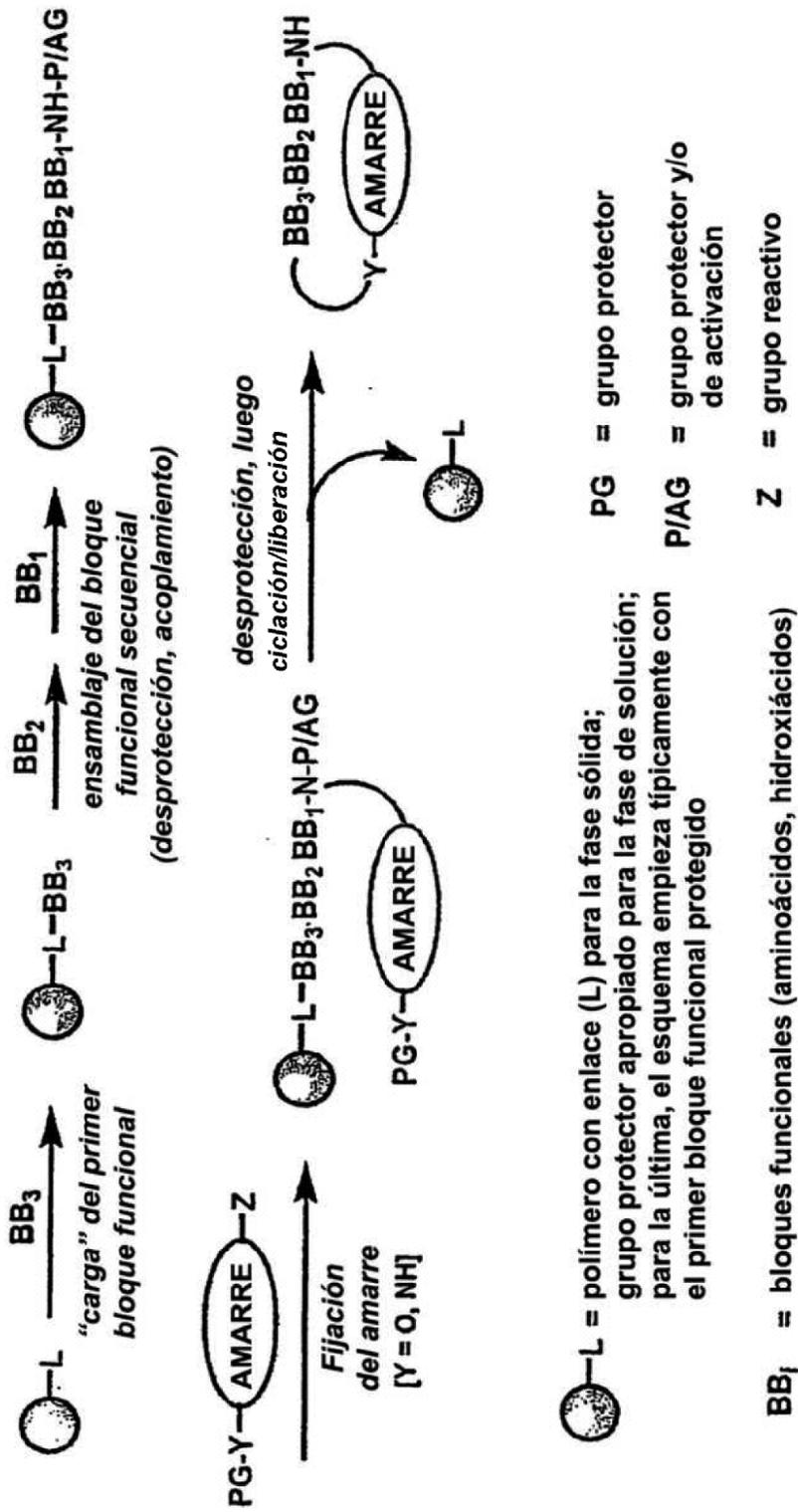
430



435



449



**FIGURA 1**

*BB numerados en orden a partir de la C-terminal en analogía con la nomenclatura de péptidos estándar, NO en orden de adición*

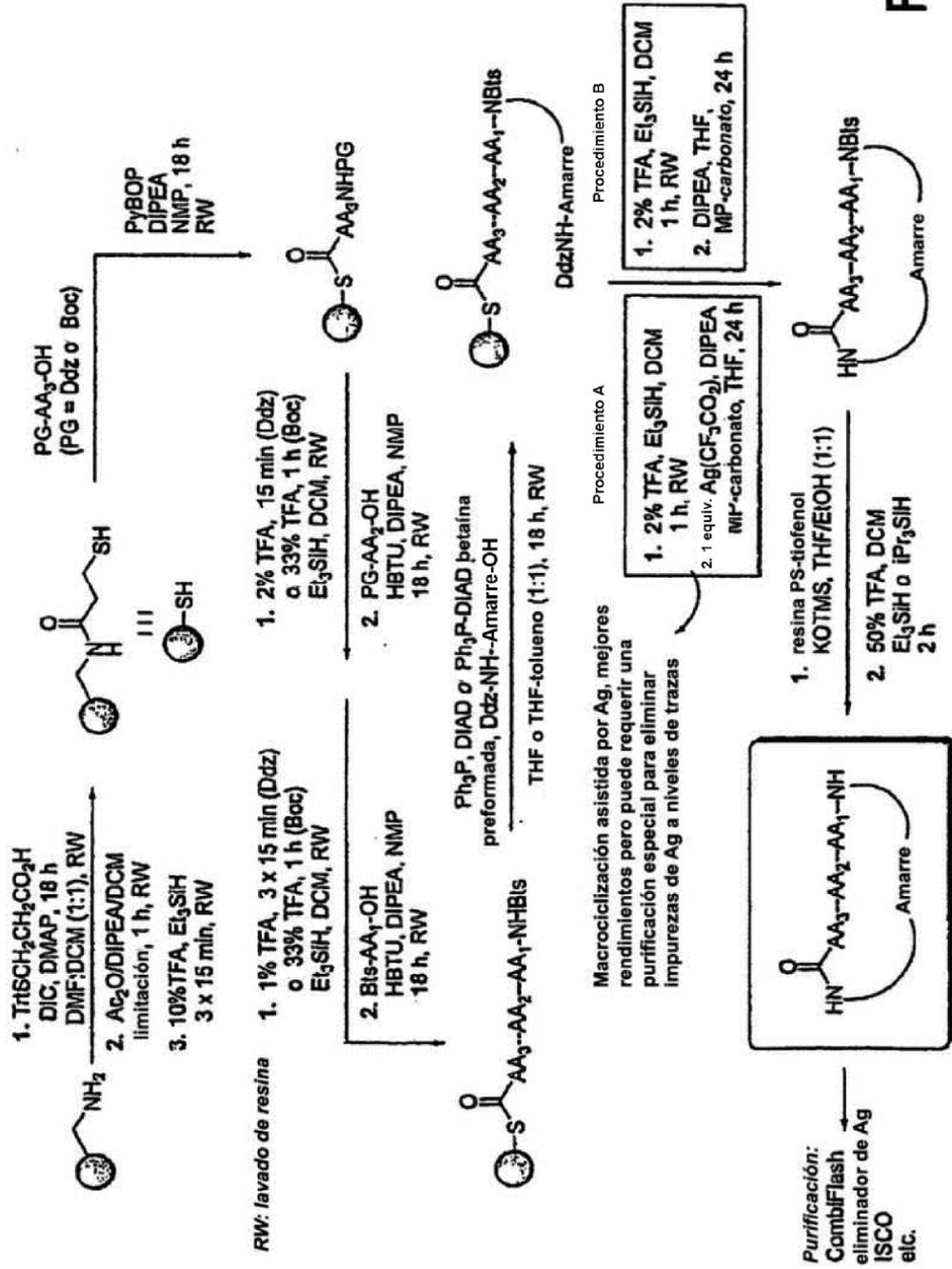


FIGURA 2

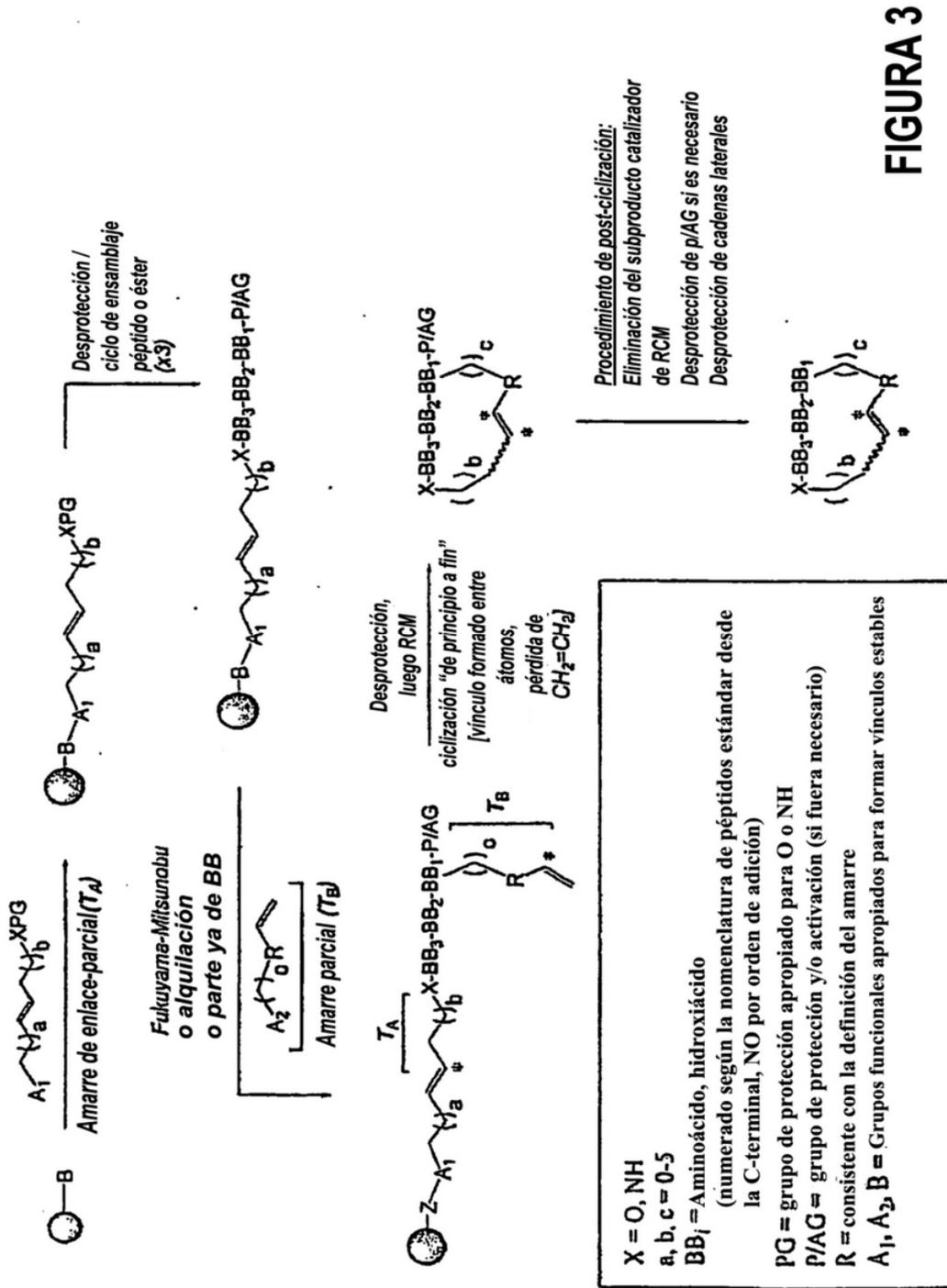


FIGURA 3

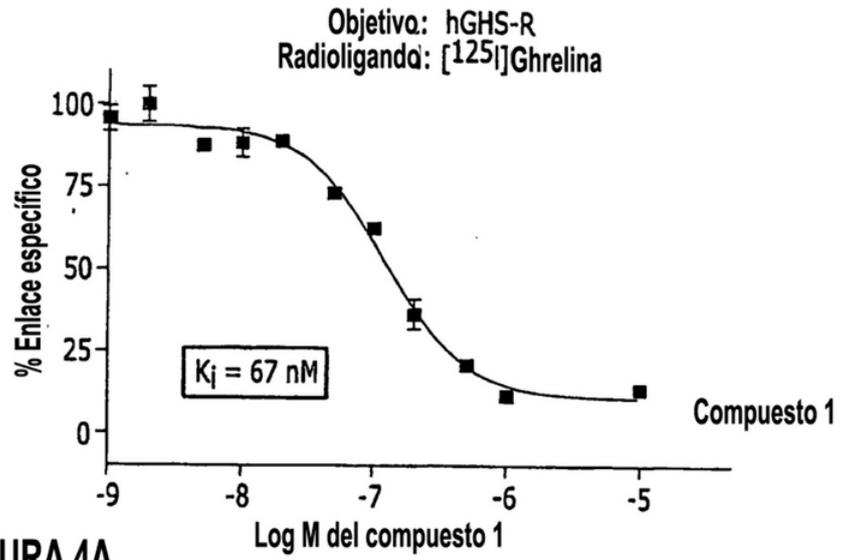


FIGURA 4A

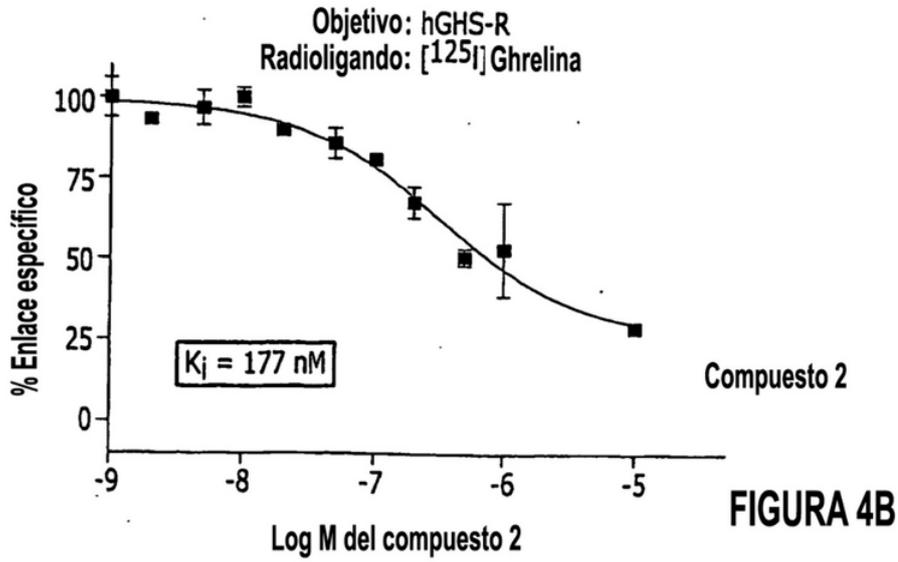


FIGURA 4B

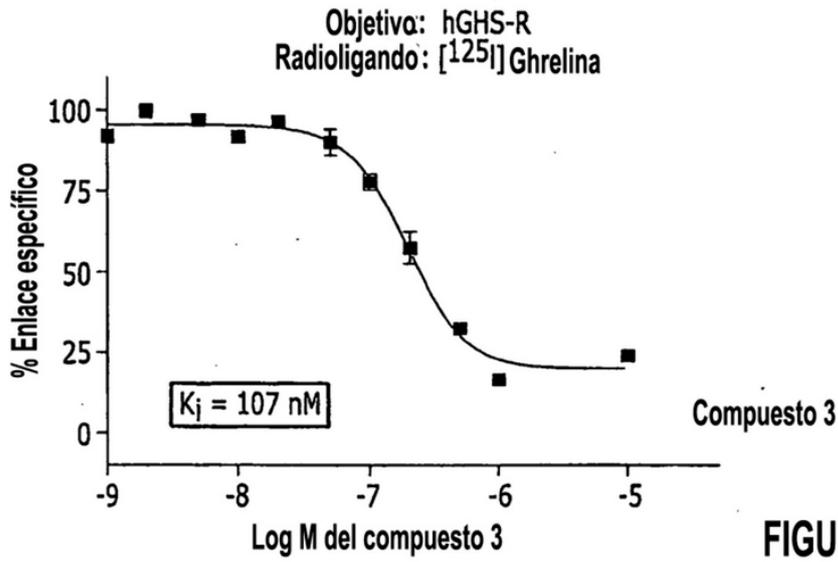


FIGURA 4C

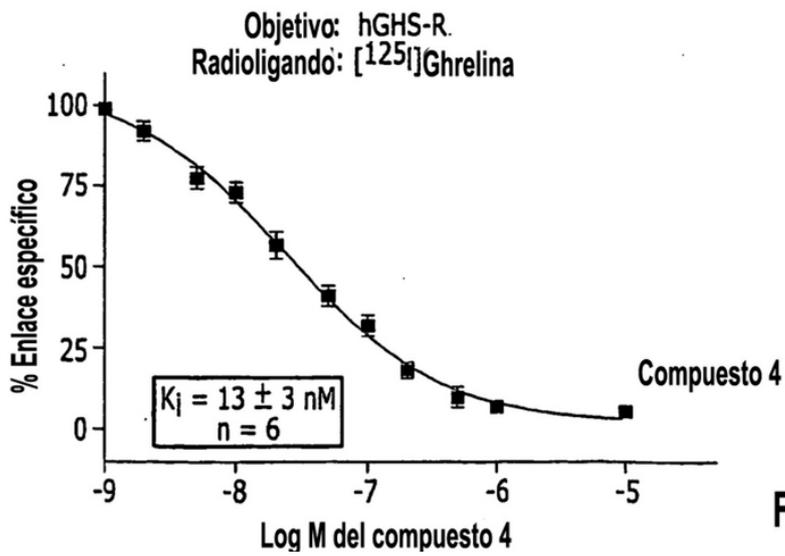
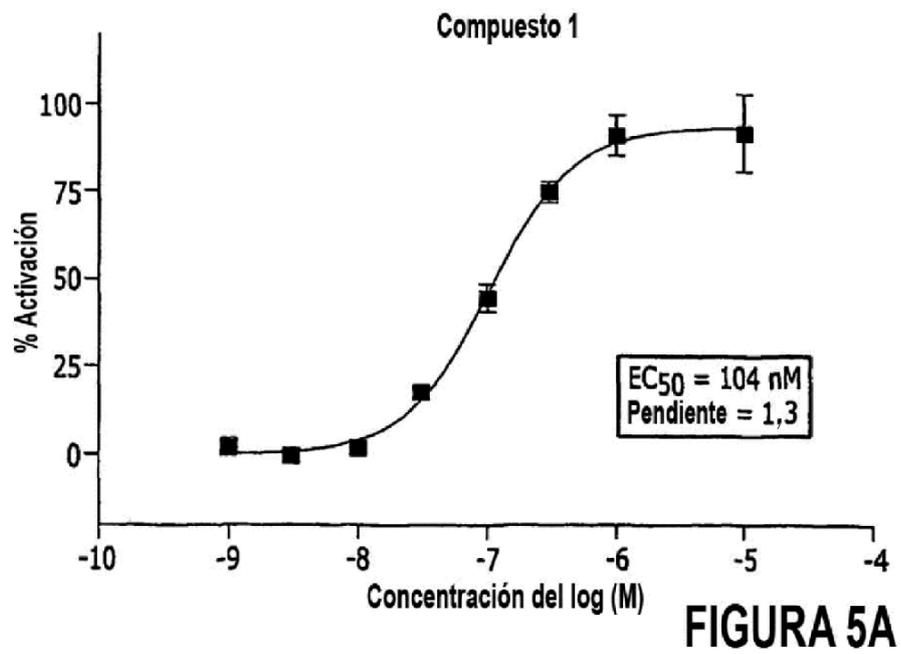
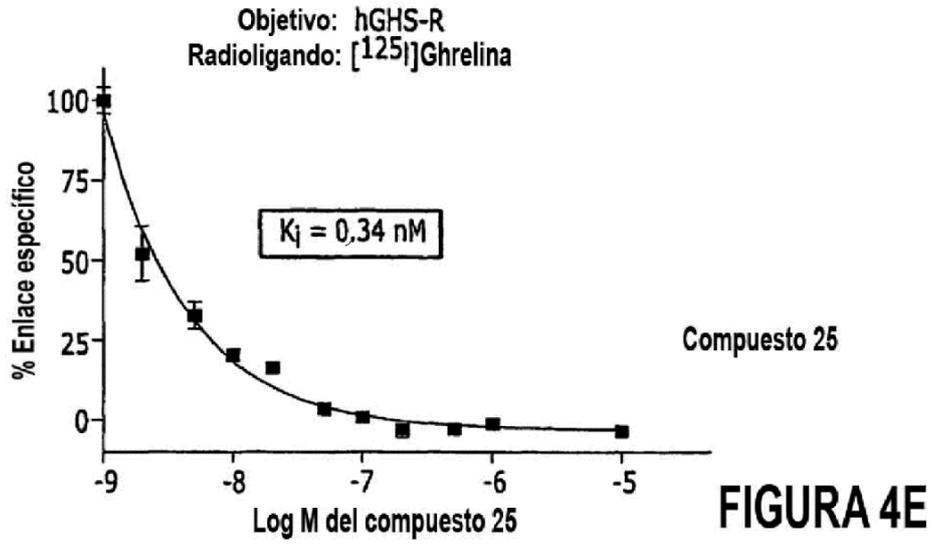
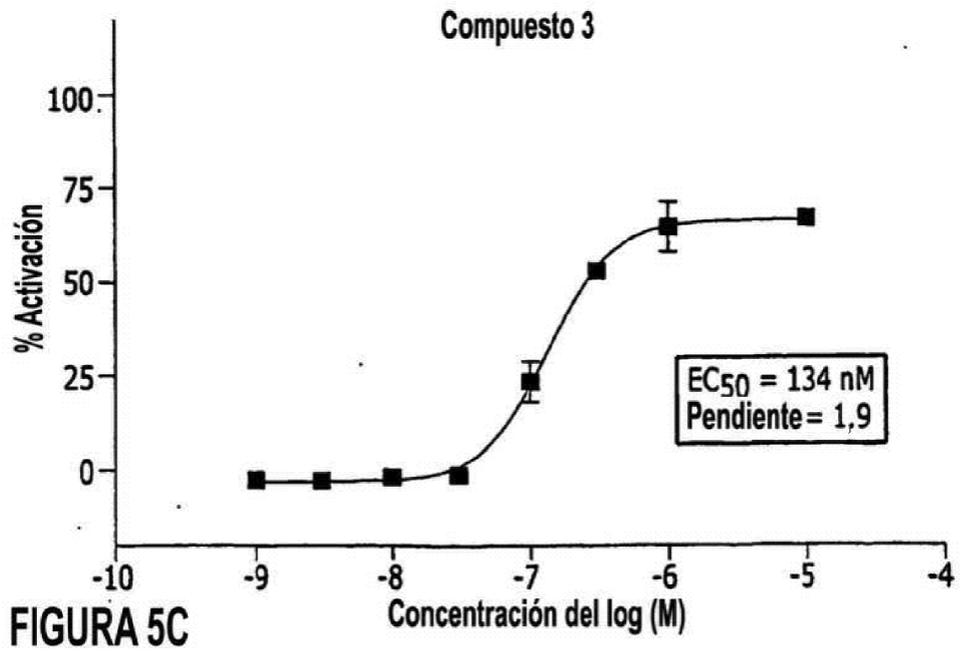
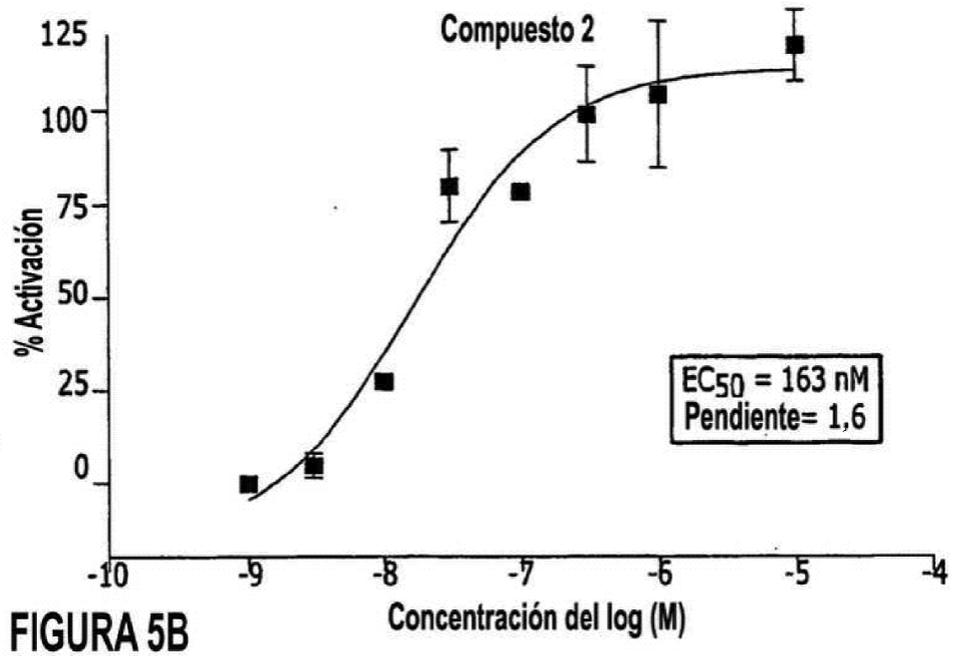
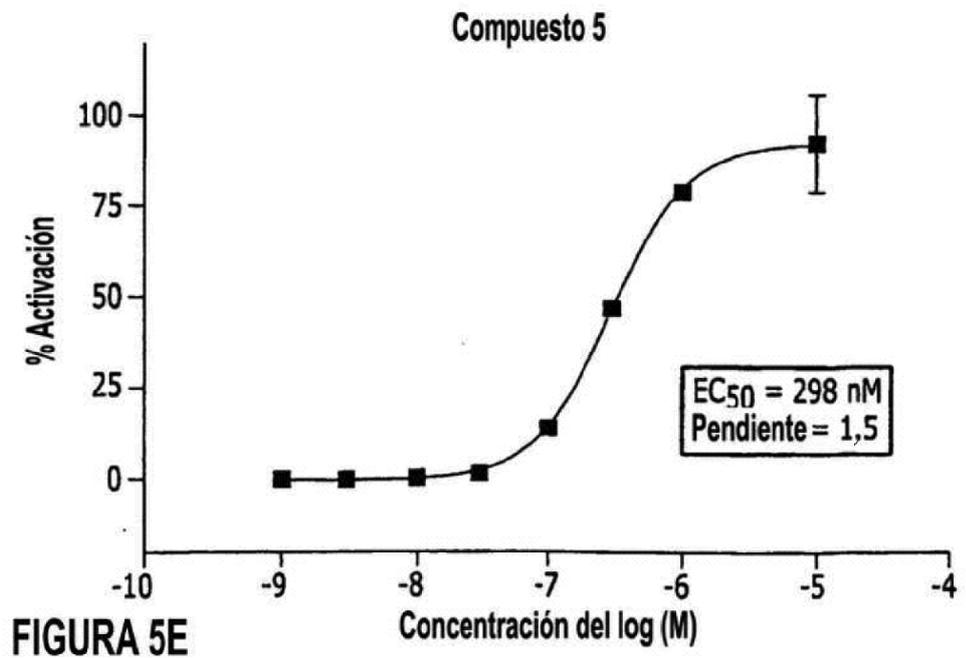
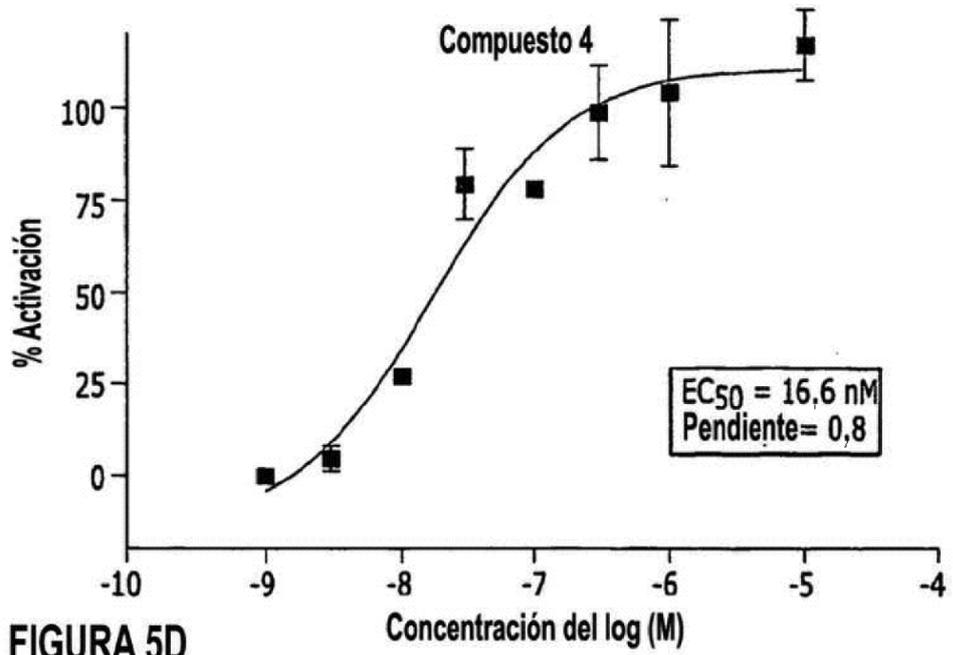
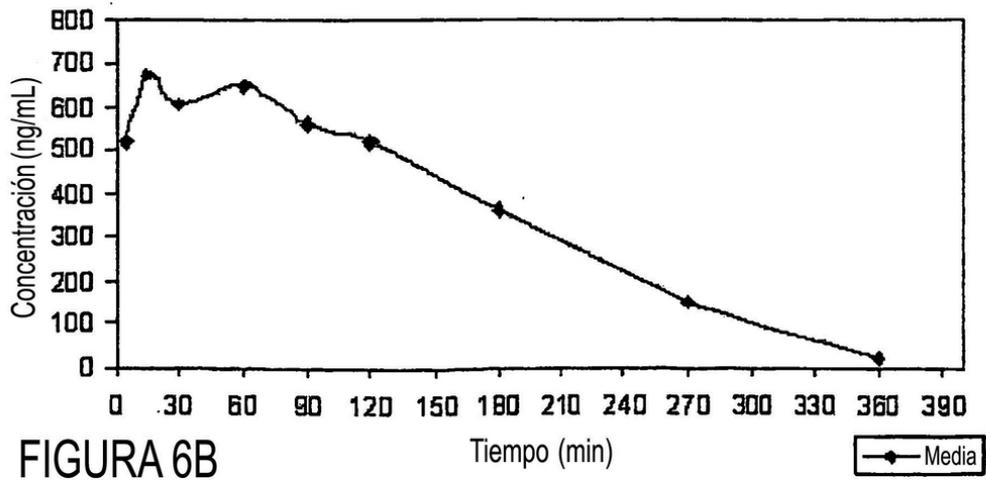
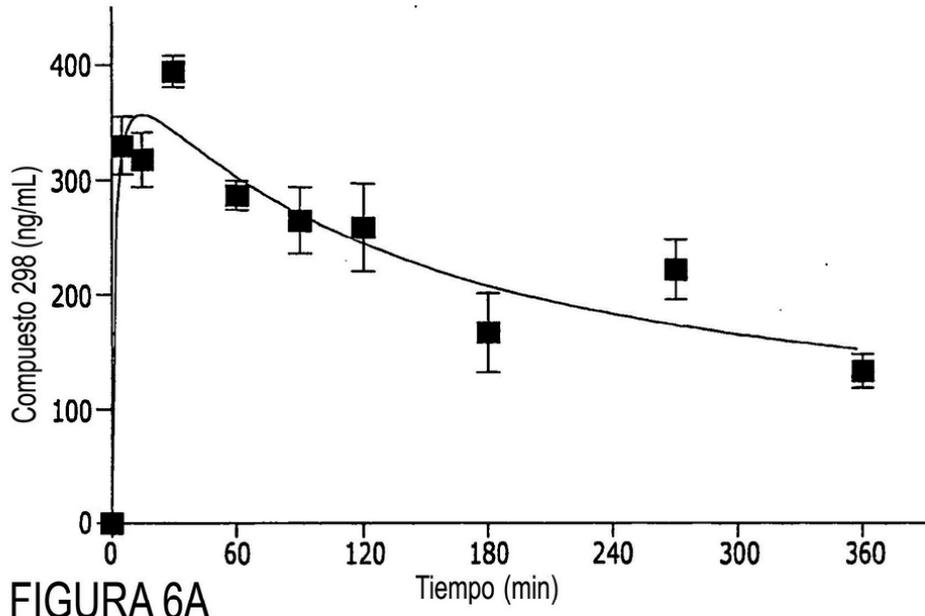


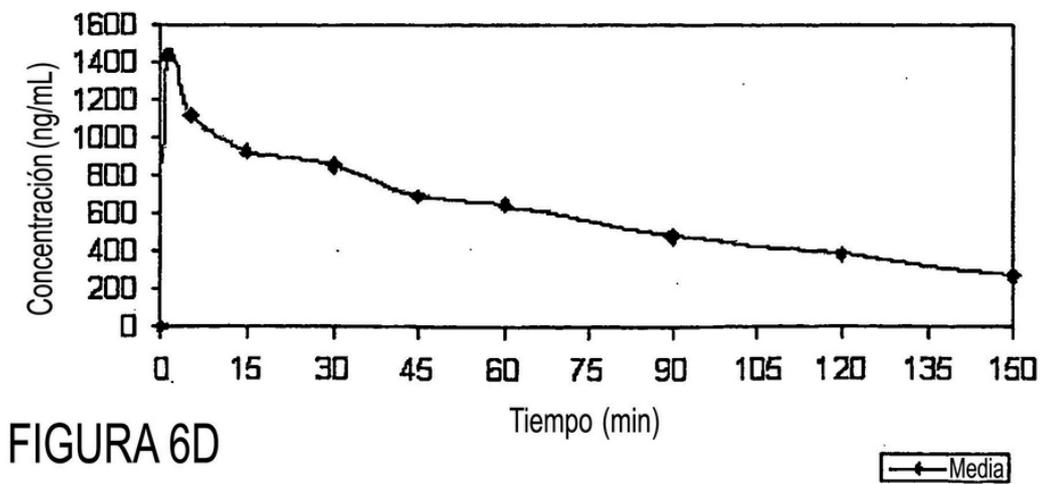
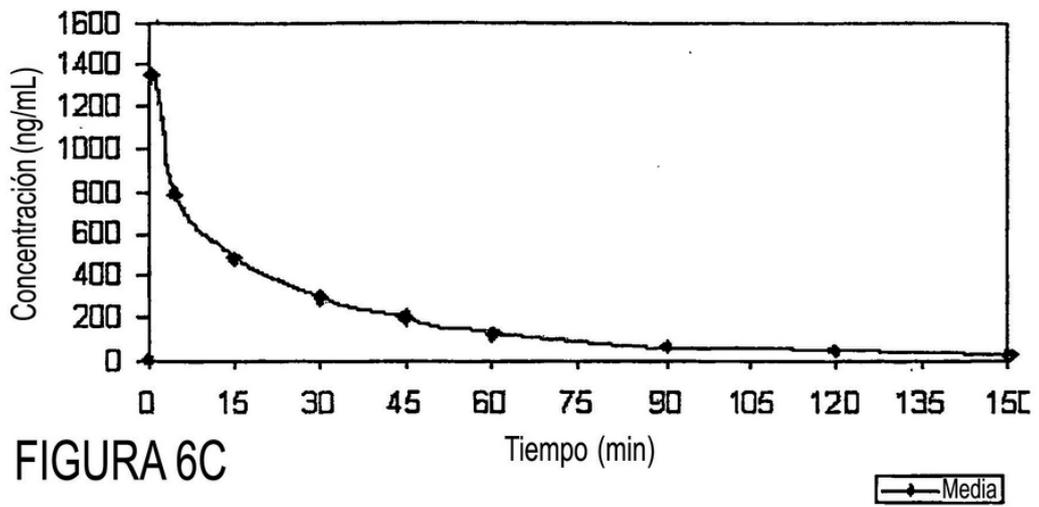
FIGURA 4D











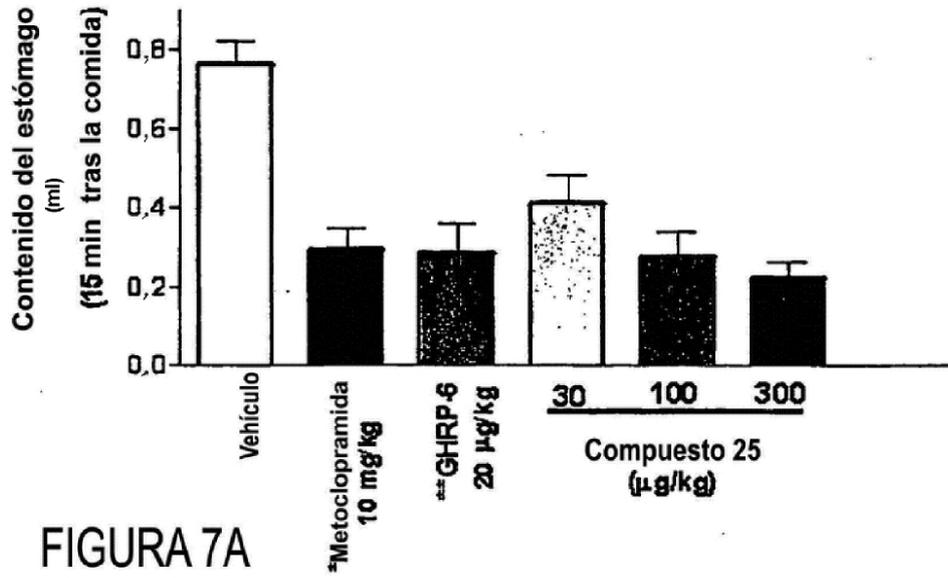


FIGURA 7A

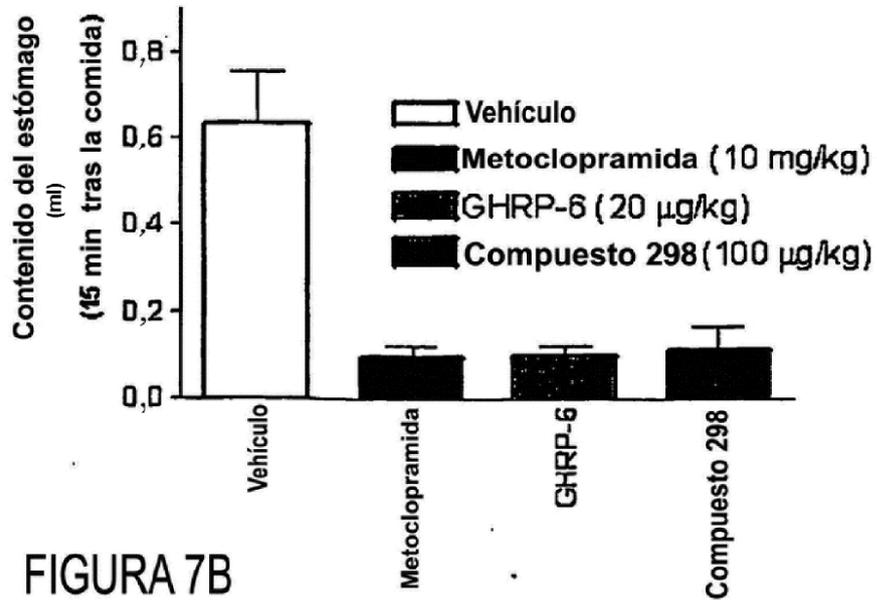
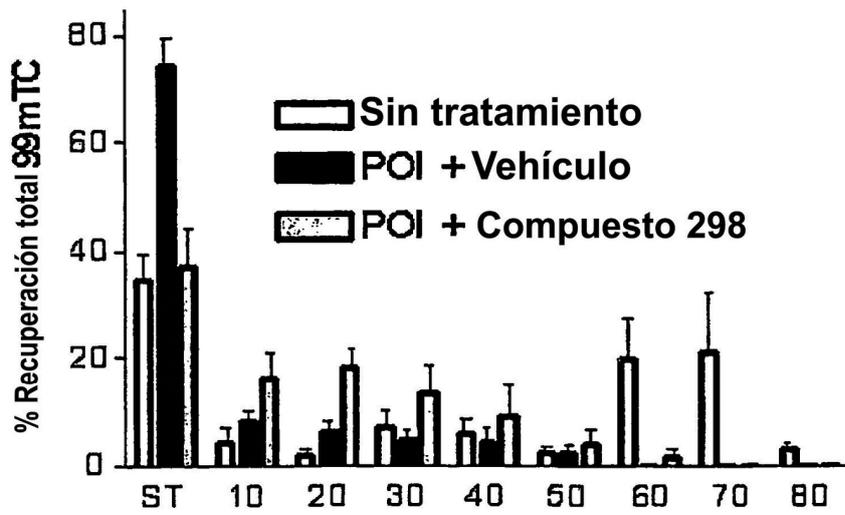


FIGURA 7B



**Centro Geométrico del tránsito gastrointestinal**  
Sin tratamiento - 35 cm      POI - 6 cm  
Compuesto 298 - 16 cm

FIGURA 8

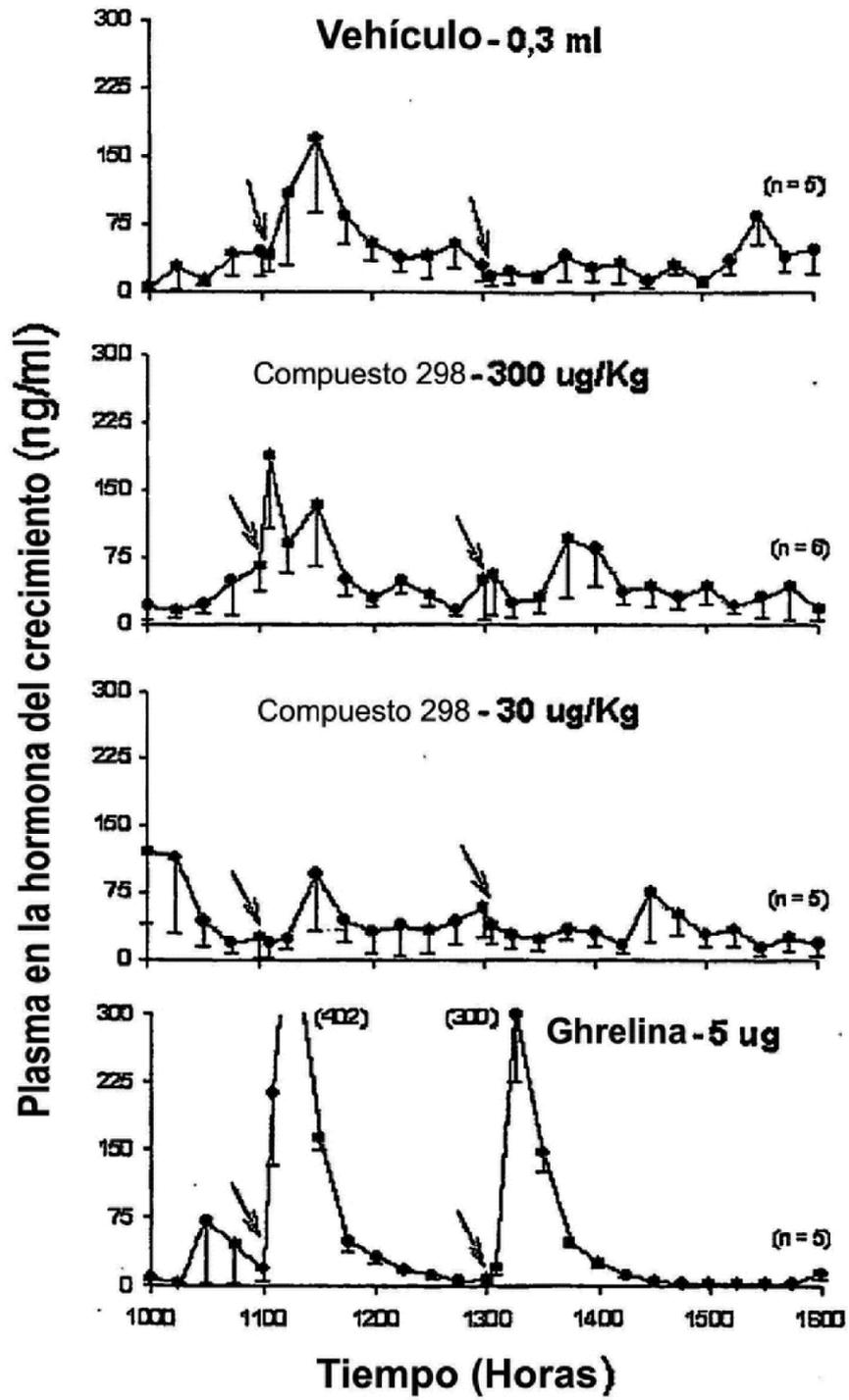


FIGURA 9

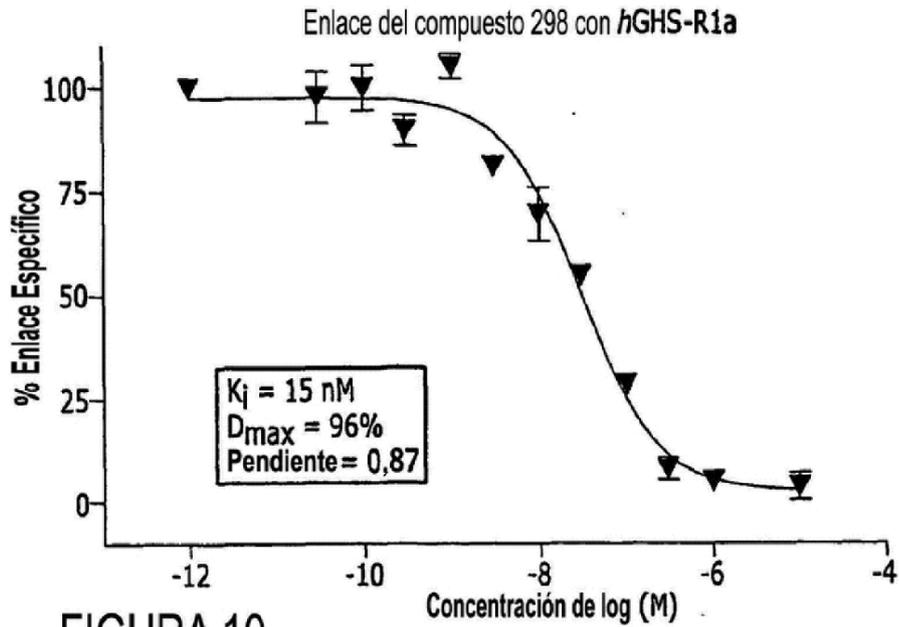


FIGURA 10

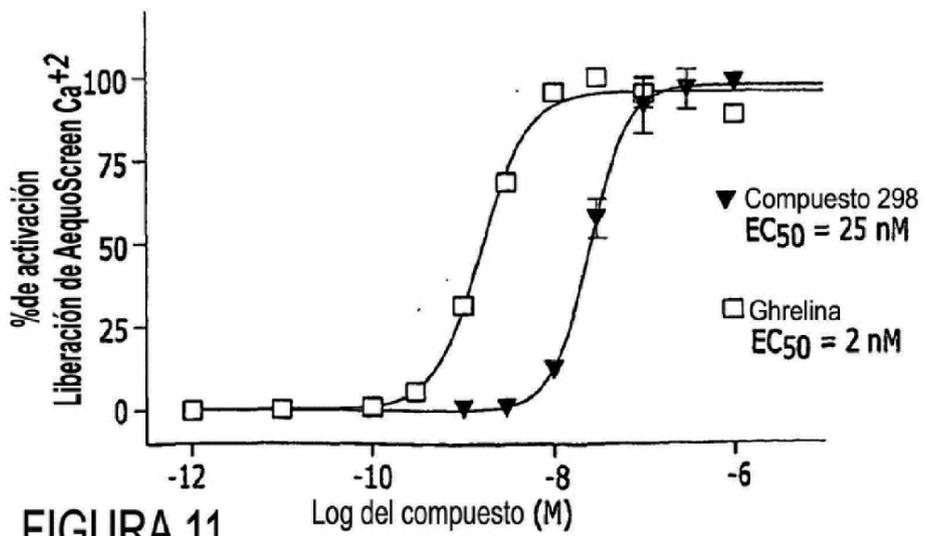


FIGURA 11

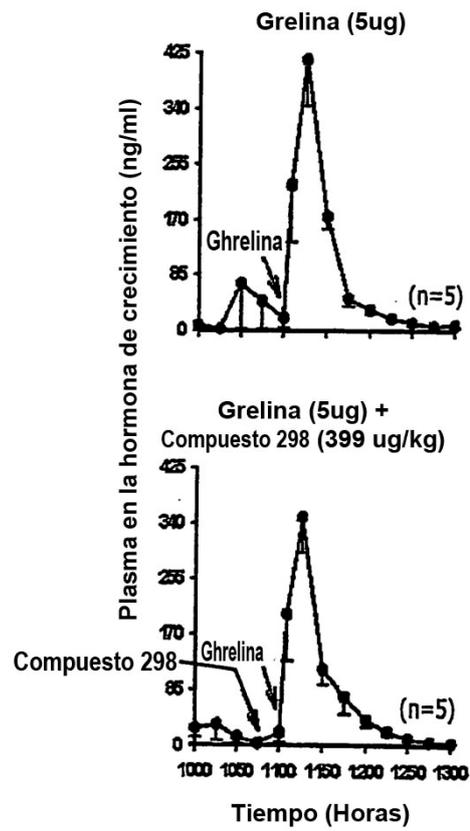
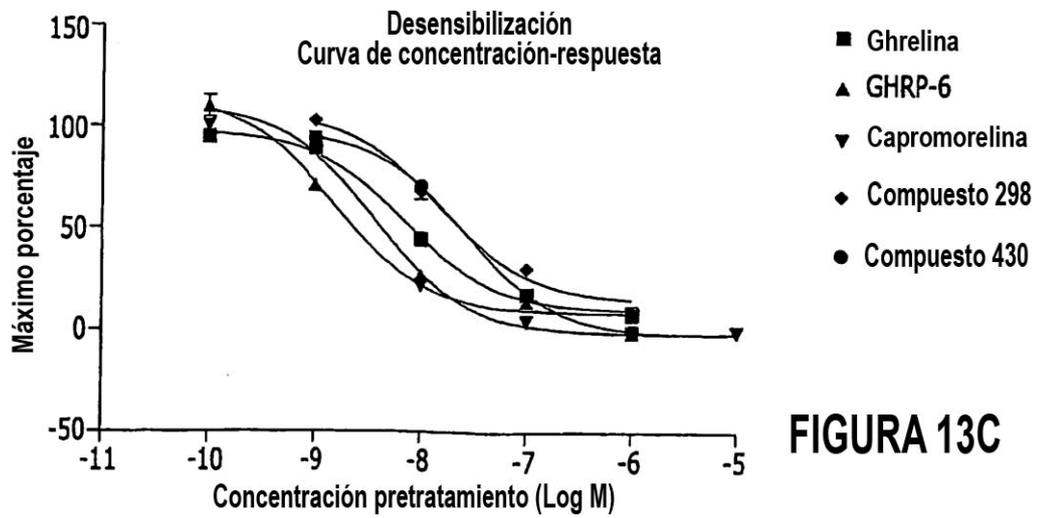
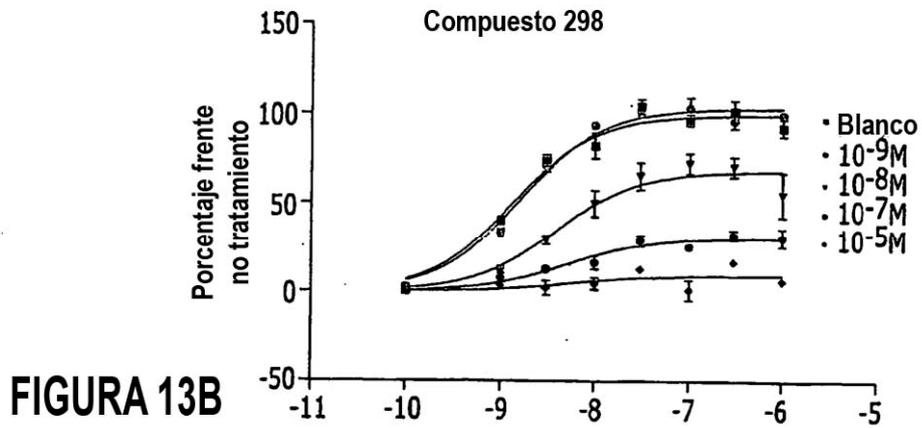
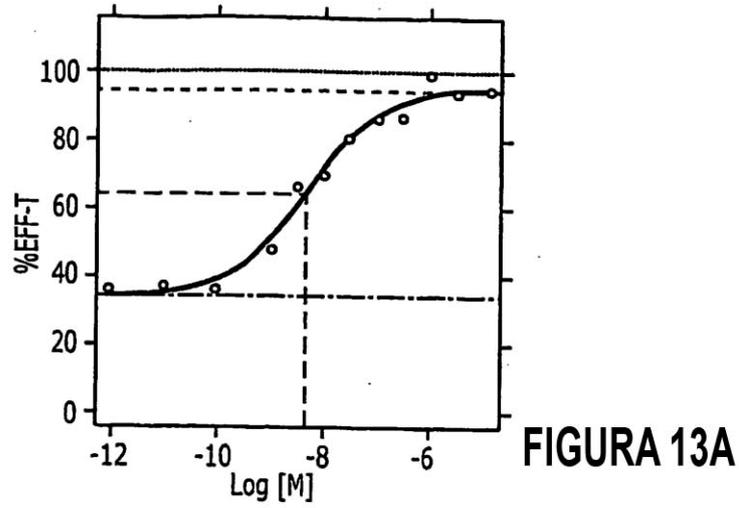


FIGURA 12



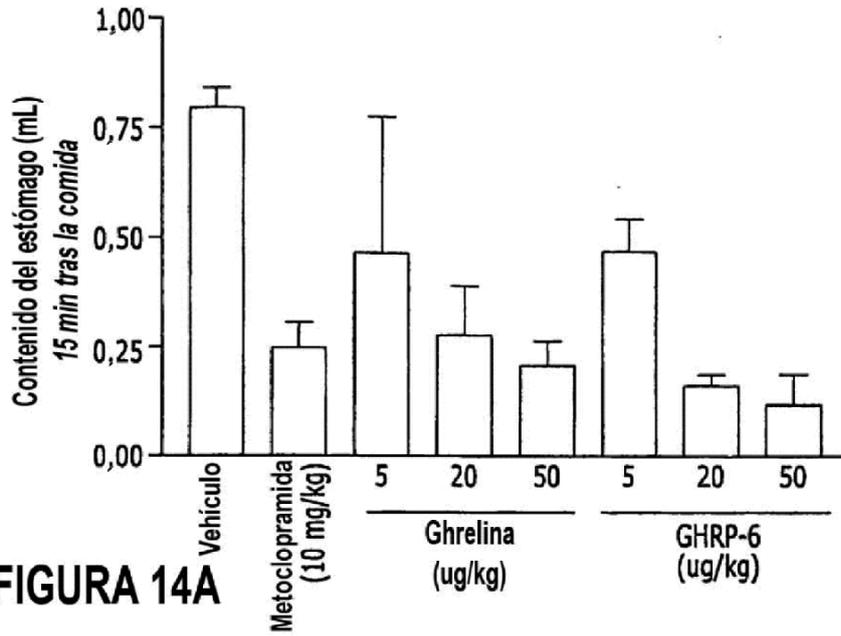


FIGURA 14A

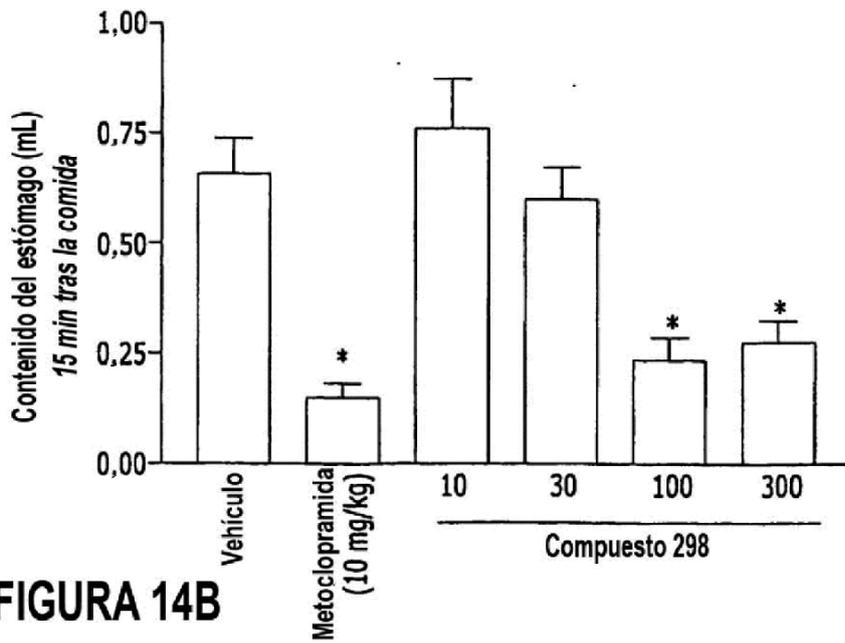


FIGURA 14B

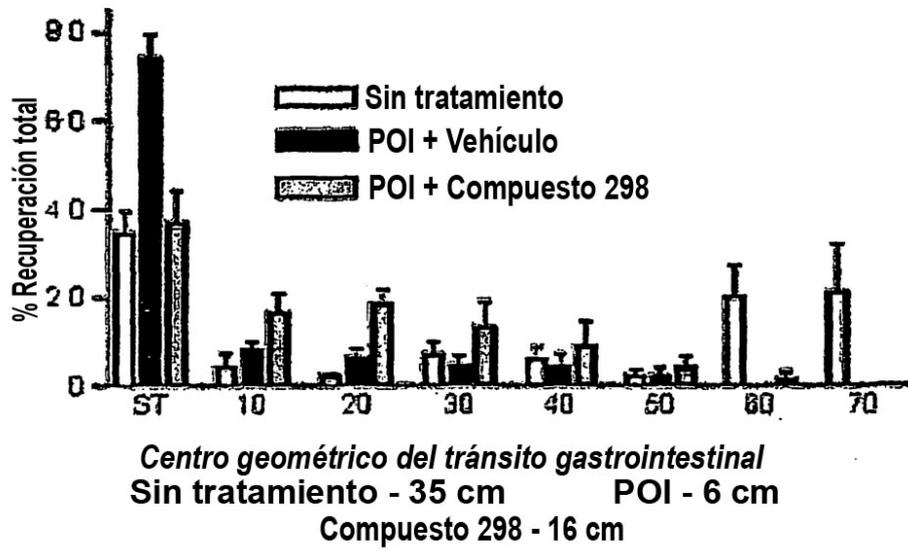
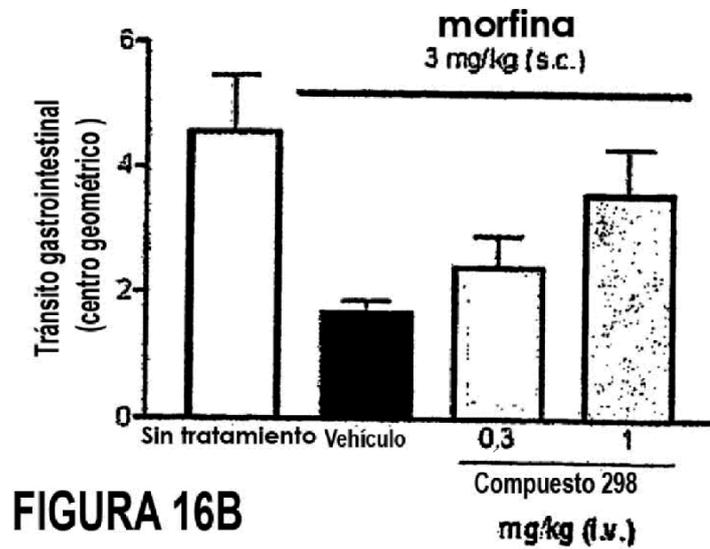
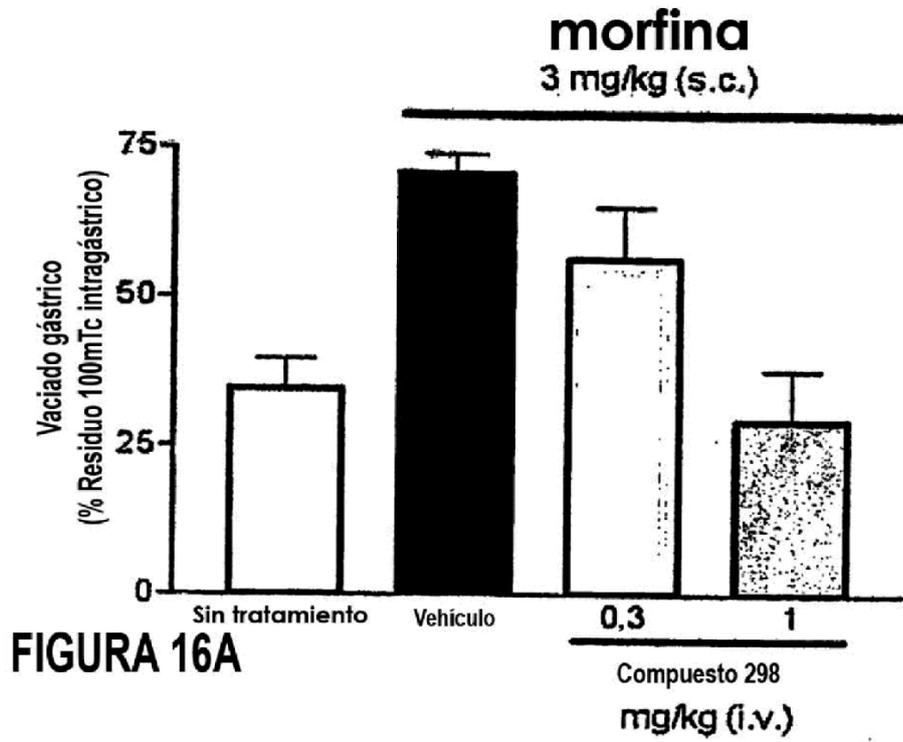


FIGURA 15



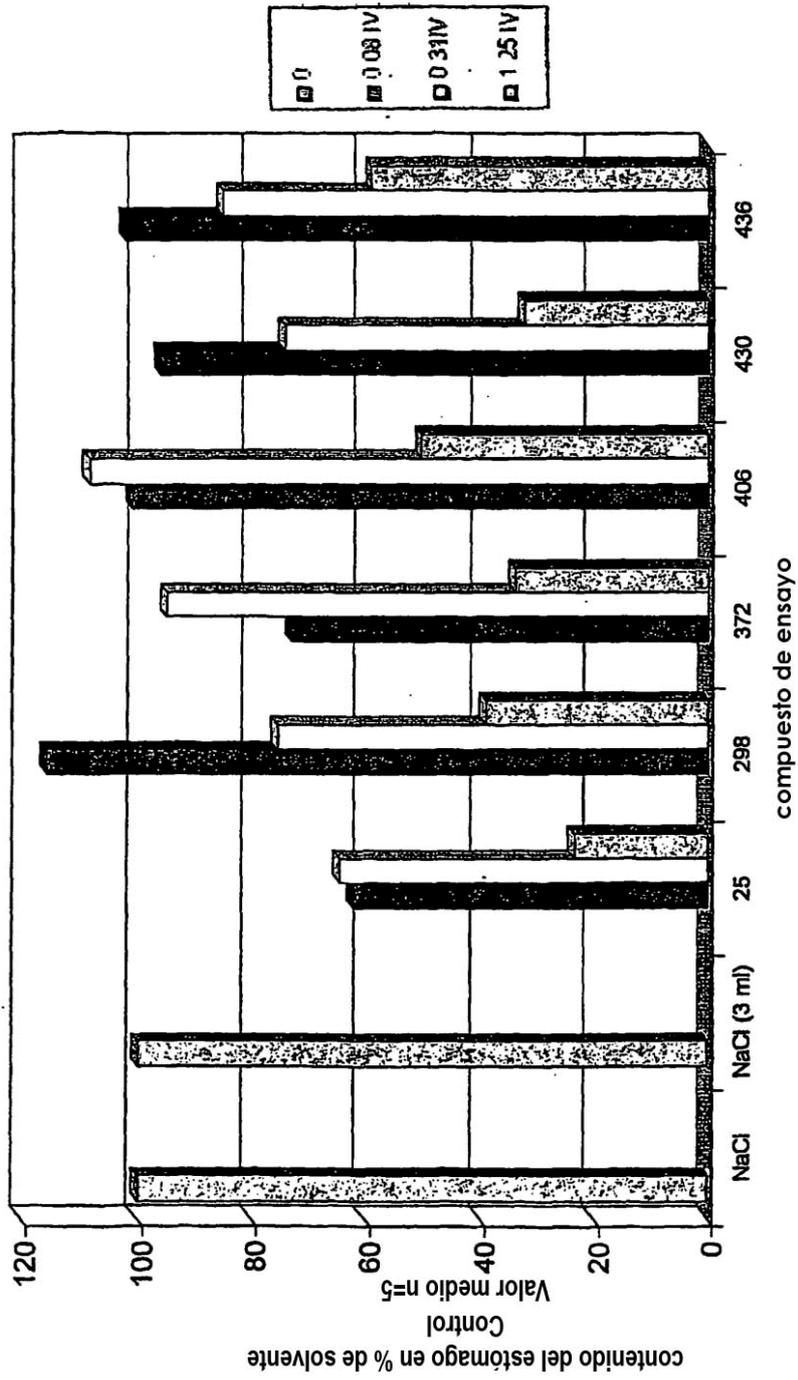


FIGURA 17A

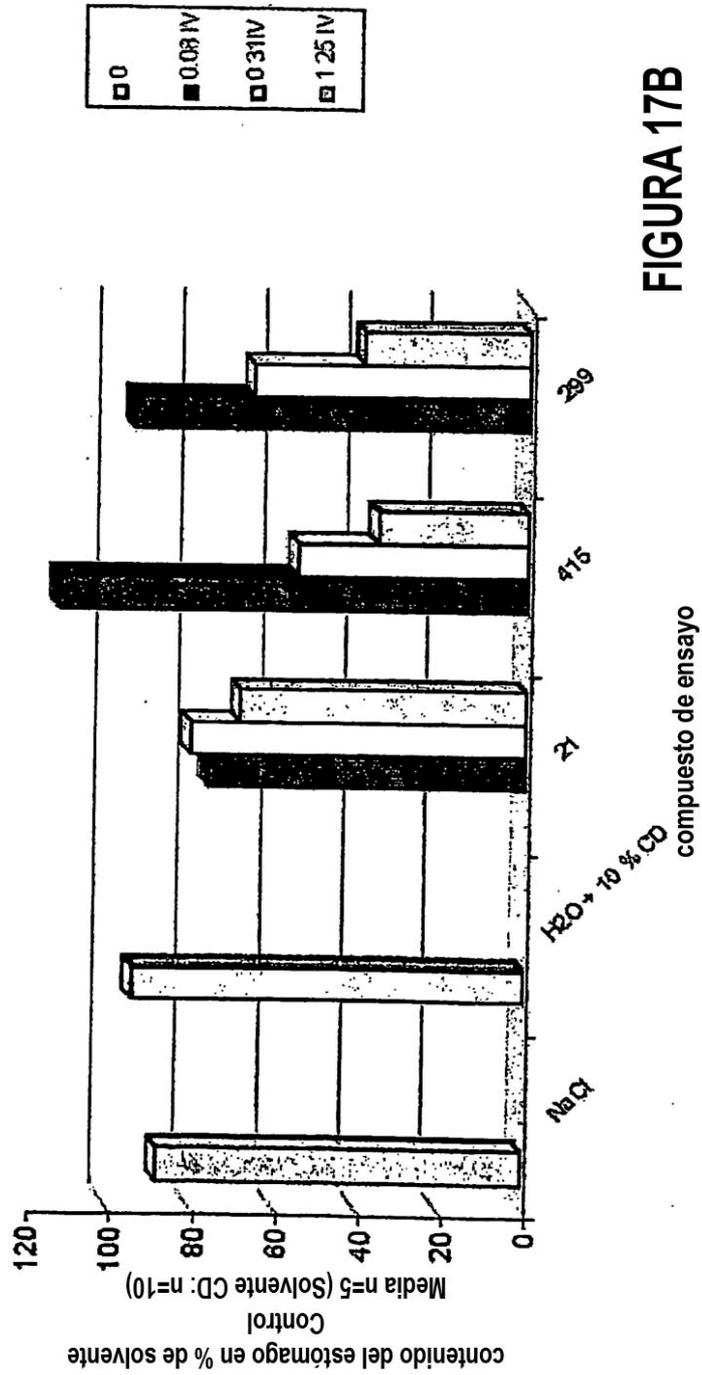


FIGURA 17B