



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 102**

51 Int. Cl.:
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99919125 .7**
96 Fecha de presentación : **10.05.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1077941**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2001**

54 Título: **Compuestos con propiedades de liberación de la hormona del crecimiento.**

30 Prioridad: **11.05.1998 DK 1998 00636**
01.07.1998 DK 1998 00875

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.12.2009

73 Titular/es: **NOVO NORDISK A/S**
Health Care Patents, Novo Allé
2880 Bagsvaerd, DK

72 Inventor/es: **Hansen, Thomas, Kruse y**
Ankersen, Michael

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 331 102 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 con propiedades de liberación de la hormona del crecimiento.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos nuevos, en particular compuestos 4,4-disustituidos y 3,3-disustituidos de piperidina, composiciones que contienen los mismos, y su uso para tratar trastornos médicos que resultan de una deficiencia de la hormona del crecimiento.

10 Antecedentes de la invención

La hormona del crecimiento es una hormona que estimula el crecimiento de todos los tejidos capaces de crecimiento. Además, la hormona del crecimiento es conocida por tener varios efectos en procesos metabólicos, p. ej., estimulación de síntesis de proteína y movilización de ácidos grasos libres y por provocar un cambio en el metabolismo de energía del metabolismo de carbohidrato a ácido graso. La deficiencia de la hormona del crecimiento puede resultar en un número de trastornos médicos severos, p. ej., enanismo.

La hormona del crecimiento es liberada de la glándula pituitaria. La liberación está bajo un estricto control de varias hormonas y neurotransmisores bien directa o indirectamente. La liberación de la hormona del crecimiento puede ser estimulada por la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) e inhibida por somatostatina. En ambos casos las hormonas son liberadas del hipotálamo pero su acción es mediada principalmente por medio de receptores específicos localizados en la glándula pituitaria. Otros compuestos que estimulan también la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria han sido descritos. Por ejemplo arginina, L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa), glucagón, vasopresina, PACAP (péptido activador de la adenilil ciclasa de la glándula pituitaria), agonistas del receptor muscarínico y un hexapéptido sintético, GHRP (péptido liberador de la hormona del crecimiento) libera la hormona del crecimiento endógeno bien por un efecto directo en la glándula pituitaria o afectando la liberación de GHRH y/o somatostatina del hipotálamo.

En trastornos o condiciones donde los niveles aumentados de la hormona del crecimiento son deseados, la naturaleza de la proteína de la hormona del crecimiento convierta a la administración parenteral en cualquier cosa excepto en no viable.

Además, otros secretagogos naturales que actúan directamente, p. ej., GHRH y PACAP, son polipéptidos más largos, razón por la cual se prefiere la administración parenteral.

El uso de compuestos determinados para aumentar los niveles de hormona de crecimiento en mamíferos ha sido previamente propuesto, p. ej. en EP 18 072, EP 83 864, WO 89/07110, WO 89/01711, WO 89/10933, WO 88/9780, WO 83/02272, WO 91/18016, WO 92/01711, WO 93/04081, WO 9517422, WO 9517423, WO 9514666, W09419367, WO9534311, WO9602530, WO9615148, WO9613265, WO9622997, WO9632943, WO9700894, WO9706803, WO9709060, WO9707117, WO9711697, WO9722620, WO9723508, WO9724369, y WO9734604.

WO 95/13069, US 5,492,916, US 5,721,250 y WO 97/36873 revelan determinados compuestos de piperidina, pirrolidina y hexahidro-1H-azepina que según se dice tienen propiedades promotoras de liberación de la hormona del crecimiento.

WO 96/35713 y WO 96/38471 revelan, entre otras cosas, determinados compuestos dipeptídicos que contienen anillos de piperidina; compuestos del tipo revelado están descritos como siendo miméticos del péptido liberador de la hormona del crecimiento (GHRP) y como siendo útiles, entre otras cosas, para el tratamiento y prevención de la osteoporosis.

GB 2 308 064 revela, entre otras cosas, el uso de secretagogos de la hormona del crecimiento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en mamíferos, incluidos los seres humanos; secretagogos preferidos en este contexto incluyen compuestos que contienen anillos de piperidina.

WO 98/16527 revela, entre otras cosas, determinados derivados de benzoxepina que según se dice tienen propiedades promotoras de la liberación de la hormona del crecimiento.

La composición de compuestos liberadores de la hormona del crecimiento es importante por su potencia de liberación de la hormona de crecimiento así como por su biodisponibilidad. En consecuencia un objeto de la presente invención es el hecho de proporcionar compuestos nuevos con propiedades liberadoras de la hormona del crecimiento. Además, es un objeto el hecho de proporcionar nuevos compuestos liberadores de la hormona de crecimiento (secretagogos de la hormona de crecimiento) que son específicos y/o selectivos y que no tienen o no tienen sustancialmente efectos secundarios, tal como p. ej. liberación de LH, FSH, TSH, ACTH, vasopresina, oxitocina, cortisol y/o prolactina. Es también un objeto el hecho de proporcionar compuestos que tengan buena biodisponibilidad oral.

Resumen de la invención

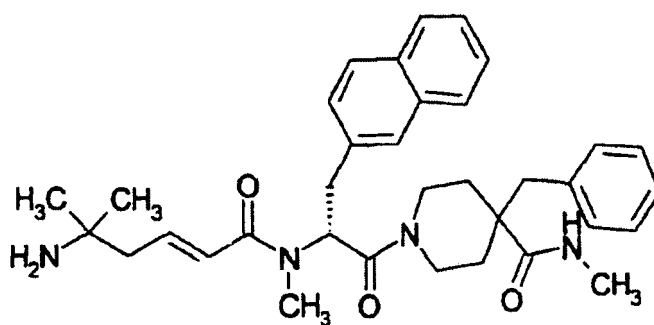
Conforme a la presente invención se proporcionan compuestos nuevos que actúan directamente en las células pituitarias bajo condiciones normales experimentales *in vitro* para liberar la hormona del crecimiento desde los mismos.

Estos compuestos de liberación de la hormona del crecimiento pueden ser utilizados *in vitro* como herramientas de investigación únicas para comprender, entre otras cosas, de qué manera se regula la secreción de la hormona del crecimiento en el nivel de la glándula pituitaria.

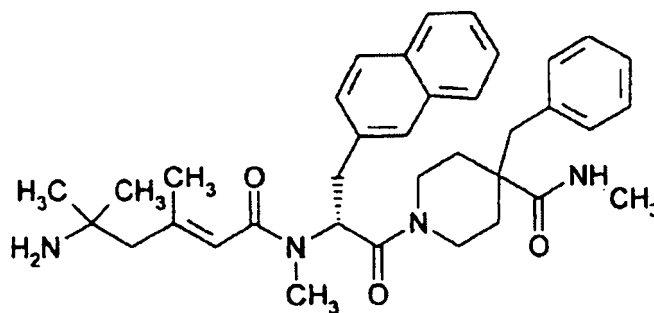
Además, los compuestos liberadores de la hormona del crecimiento de la presente invención pueden también ser administrados *in vivo* para aumentar la liberación de la hormona del crecimiento endógena.

Descripción de la invención

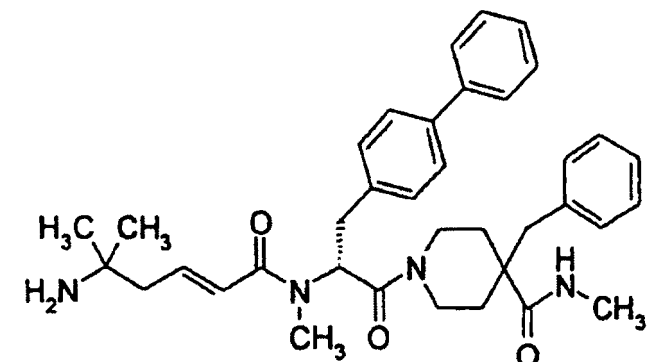
Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metilamida de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



Metilamida de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



Metilamida de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



ES 2 331 102 T3

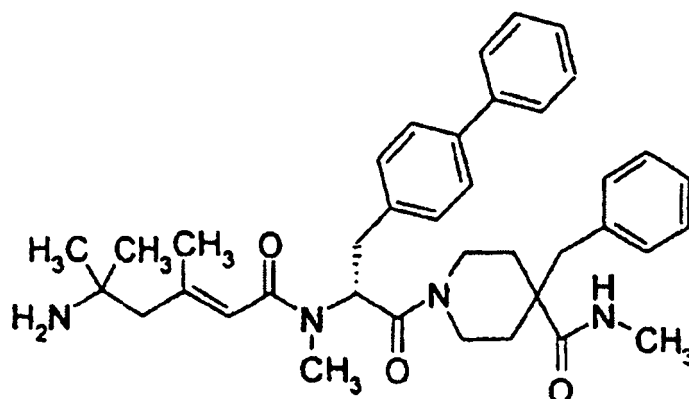
Metilamida de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

5

10

15

20



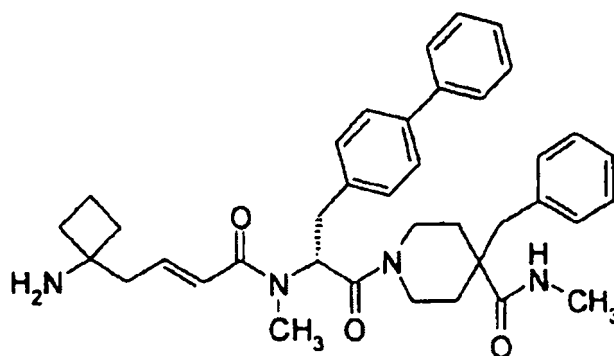
Metilamida de ácido 1-((2R)-2-{N-[(2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoil]-N-metilamino}-3-(bifenil-4-il)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

25

30

35

40



2-Amino-N-[(1R)-2-[4-bencil-4-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida

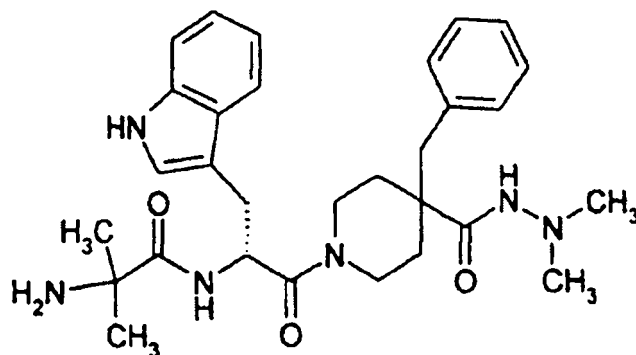
45

50

55

60

65



ES 2 331 102 T3

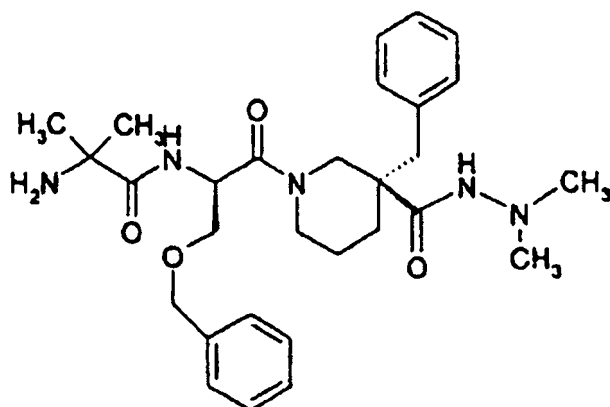
2-Amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N',N'-dimetil-hidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-benciloximetil-2-oxoetil]-2-metil-propionamida

5

10

15

20



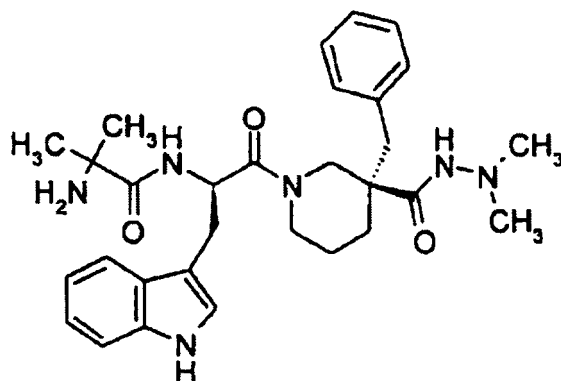
25

2-Amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida

30

35

40



45

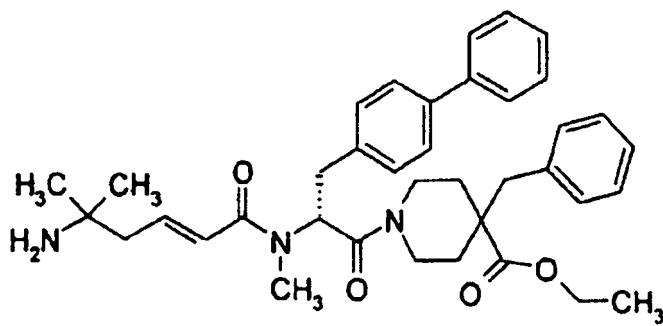
Éster etílico de ácido 1-[(2R)-2-[N-((2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil]-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

50

55

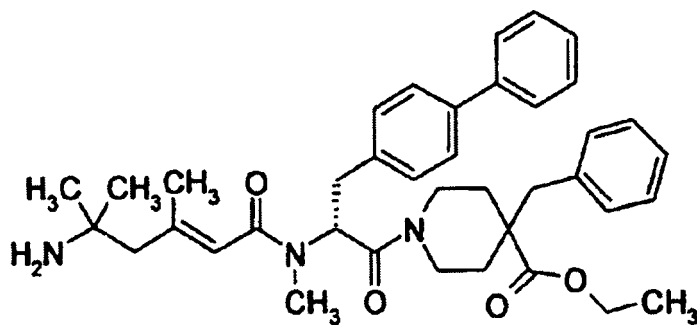
60

65



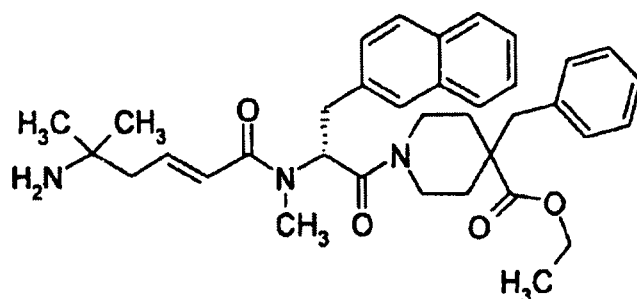
ES 2 331 102 T3

Éster etílico de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



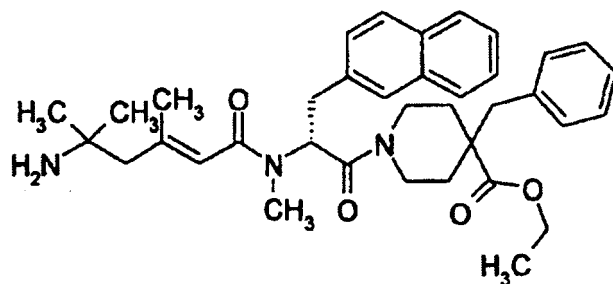
20

Éster etílico de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



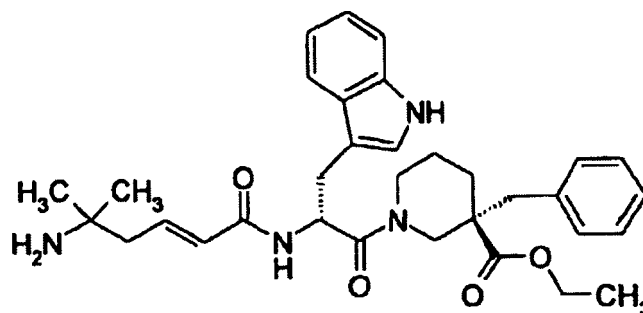
35

Éster etílico de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



50

Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

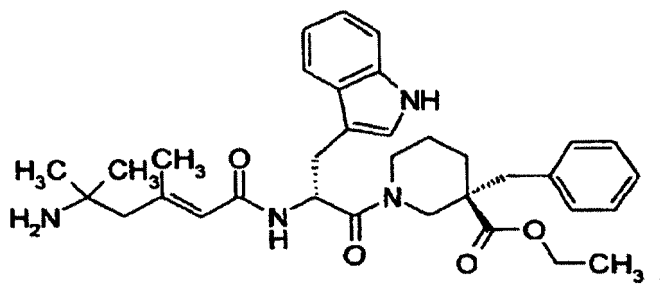


ES 2 331 102 T3

Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

5

10



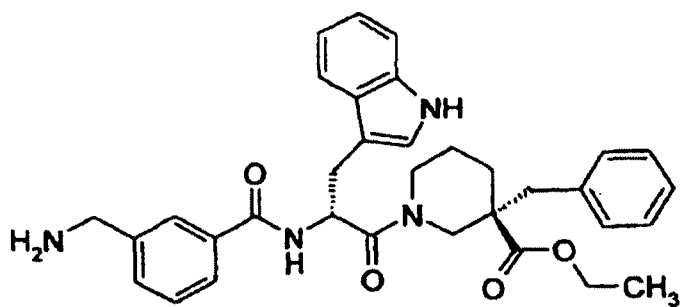
15

Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-(3-(aminometil)benzoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

20

25

30

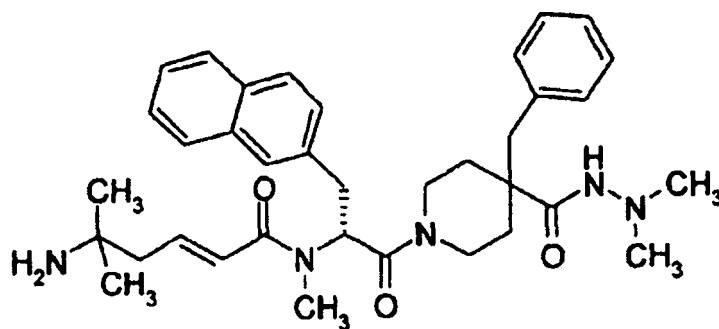


N-[(1R)-2-[4-bencil-4-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((2-naftil)metil)-2-oxoetil]-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

35

40

45



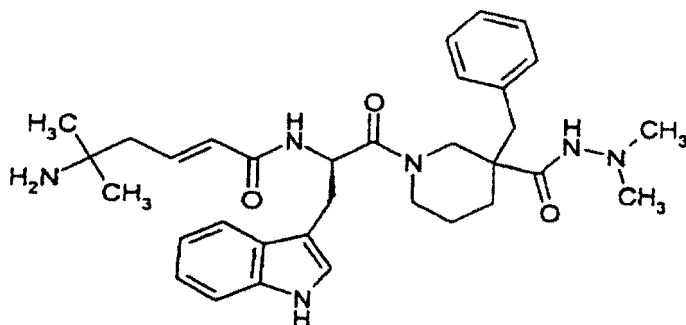
50

N-[(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]amida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico reemplazar por fórmula estructural mostrada en la página 20a

55

60

65

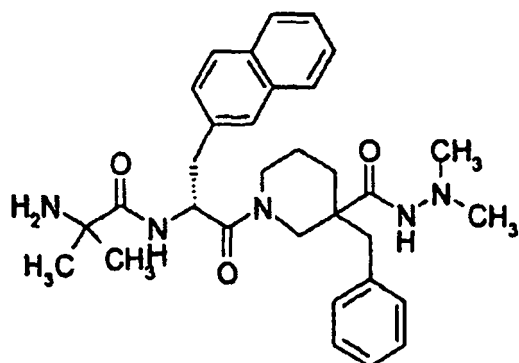


ES 2 331 102 T3

2-Amino-N-{2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((2-naftil)metil)-2-oxo-etil}-2-metil-propionamida

5

10



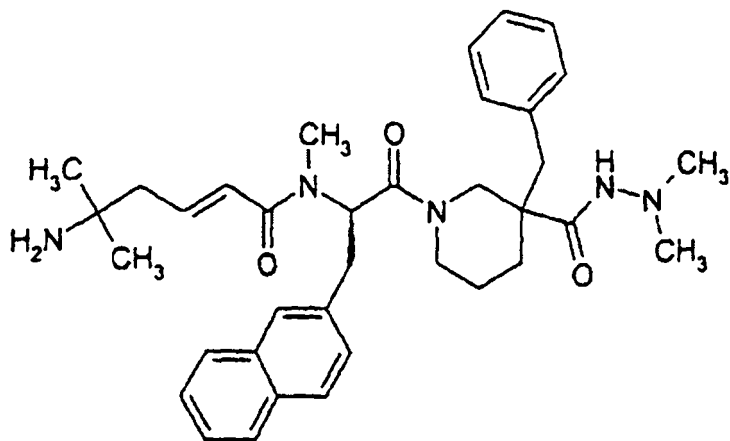
15

20

25

30

35



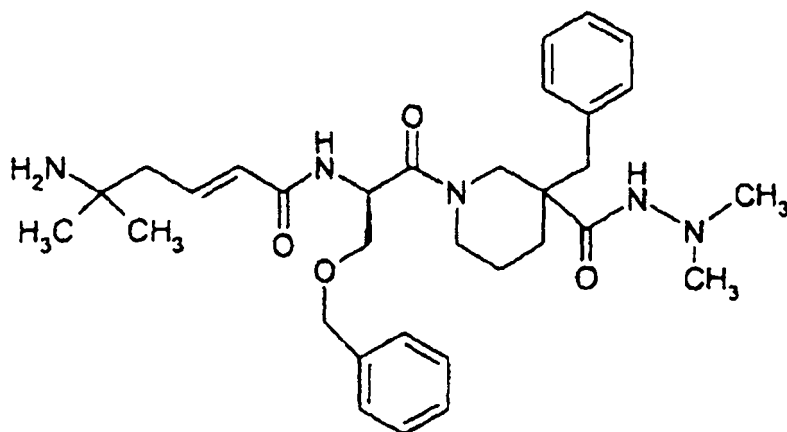
40

{(1R)-2-[3-Bencil-3-(N',N'-dimetil-hidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(benciloximetil)-2-oxetil}amida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

45

50

55



60

65

ES 2 331 102 T3

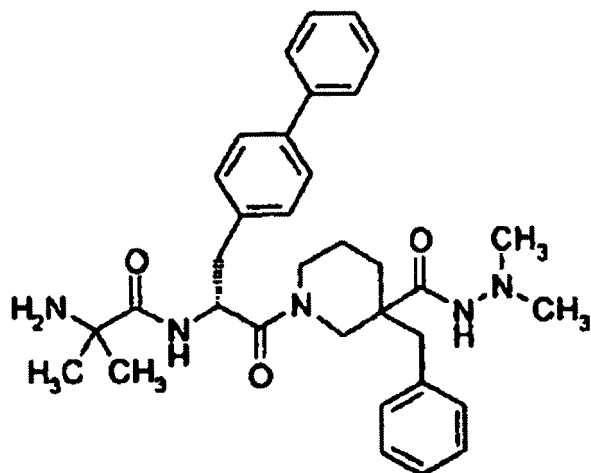
2-Amino-N-{(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((bifenil-4-il)metil)-2-oxoetil}-2-metilpropionamida

5

10

15

20



25

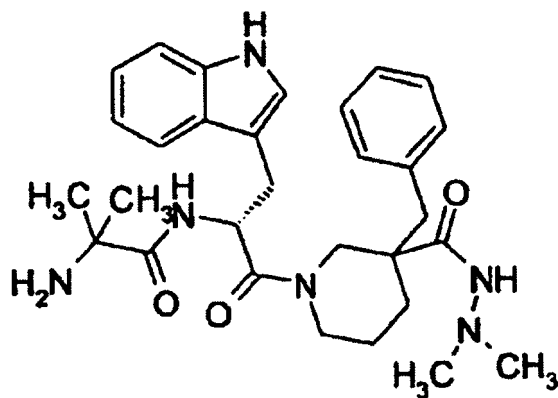
2-Amino-N-{(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil}-2-metilpropionamida

30

35

40

45



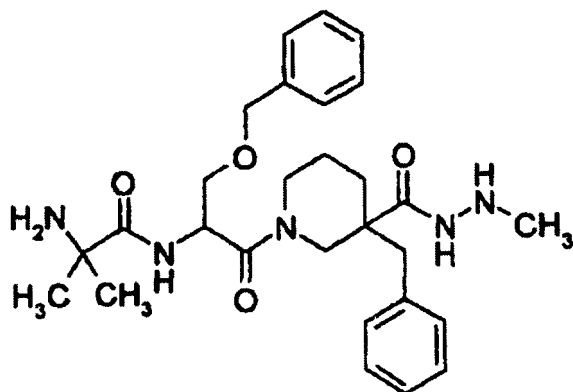
2-Amino-N-{2-[3-bencil-3-(N'-metilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(benciloximetil)-2-oxoetil}-2-metilpropionamida

50

55

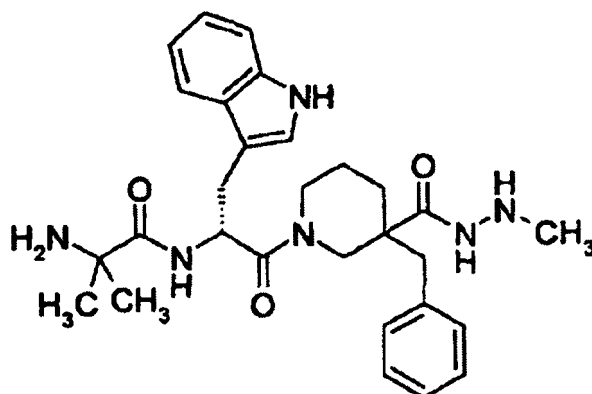
60

65

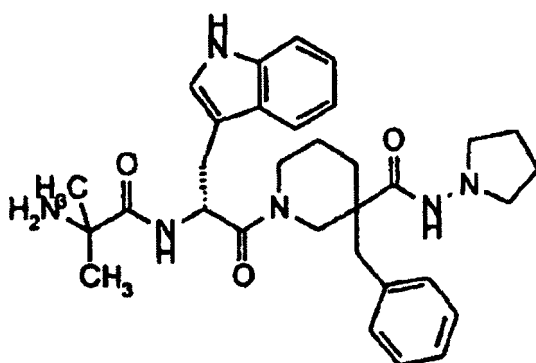


ES 2 331 102 T3

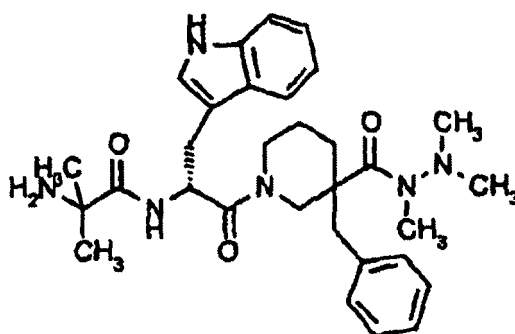
2-Amino-N-((1R)-2-[3-bencil-3-(N'-metilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil)-2-metilpropionamida



(Pirrolidin-1-il)amida de ácido 1-[(2R)-2-(2-amino-2-metilpropionilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencil-piperidina-3-carboxílico



2-Amino-N-((1R)-2-[3-bencil-3-(N,N',N'-trimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil)-2-metilpropionamida



60 y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

65 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos (átomos de carbono quirales) y se pretende que estereoisómeros, como por ejemplo estereoisómeros separados, parcialmente puros o purificados o mezclas racémicas derivadas se incluyan en el ámbito de la invención.

ES 2 331 102 T3

Los compuestos de la presente invención pueden opcionalmente estar en una forma de sal aceptable farmacéuticamente, tal como sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos, incluyendo aquellos preparados al reaccionar los compuestos con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, fosfórico, láctico, maléico, mandélico, ftálico, cítrico, glutárico, glucónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluenosulfónico, trifluoroacético, sulfámico o fumárico y/o agua.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma de sal de adición ácida aceptable farmacéuticamente o, donde sea apropiado, como una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo o de alquilamonio inferior. Se considera que las formas de sal de este tipo presentan aproximadamente el mismo orden de actividad que las formas de base libre.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica comprendiendo, como sustancia activa, un compuesto de la invención o una sal derivada farmacéuticamente aceptable junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención pueden ser preparadas por técnicas convencionales, p. ej. como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 o en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición (1995). Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

El portador farmacéutico o diluyente empleado puede ser un portador sólido o líquido convencional. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba (arcilla blanca), sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno o agua.

De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o mezclados con una cera.

Si se usa un portador sólido para la administración oral, la preparación puede ser dispuesta en pastillas, colocada en una cápsula de gelatina dura en forma en polvo o granulado o puede estar en la forma de una pastilla o gragea. La cantidad de portador sólido variará mucho pero usualmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido estéril inyectable tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Una pastilla típica que puede ser preparada por técnicas de disposición en pastillas convencionales puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	100mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1.5mg
Celulosa, microcrist. (Avicel)	70mg
Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol)	7.5mg
Estearato de magnesio	

Revestimiento:

HPMC aprox.	9mg
*Mywacett 9-40 T aprox.	0.9mg
* Monoglicérido acilado usado como plastificante para recubrimiento pelicular	

Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención disuelto o suspendido en un portador líquido, en particular un portador acuoso, para aplicación de aerosol. El portador puede contener aditivos tales como agentes de solubilización, p. ej. propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes tales como parabenos.

ES 2 331 102 T3

Generalmente, los compuestos de la presente invención son dispensados en forma de dosificación unitaria comprendiendo 50-200 mg de sustancia activa junto con un portador farmacéuticamente aceptable por dosis unitaria.

5 La dosificación de los compuestos según esta invención es de manera adecuada 0,01-500 mg/día, p. ej. de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, tal como aproximadamente 10 mg por dosis, al administrarse a pacientes, p. ej. seres humanos, como un fármaco.

10 En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria, comprendiendo como sustancia activa de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Ha sido demostrado que compuestos de la invención poseen la capacidad para liberar la hormona del crecimiento endógena *in vivo*. Los compuestos pueden ser usados en consecuencia en el tratamiento de condiciones que requieren niveles de hormona del crecimiento en el plasma aumentados como por ejemplo en seres humanos deficitarios de la hormona del crecimiento o en pacientes mayores o en el ganado.

20 Así, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para estimular la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria, la composición comprendiendo, como sustancia activa, un compuesto de la invención o una sal derivada farmacéuticamente aceptable junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto ulterior, la presente invención se refiere al uso de un compuesto o composición farmacéutica de la invención, para la preparación de un medicamento para estimular la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria.

30 Para los expertos en la técnica, es bien conocido que los usos actuales y potenciales de la hormona del crecimiento en seres humanos son variados y numerosos. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser administrados para fines estimuladores de la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria y luego tendrían efectos o usos similares a la hormona del crecimiento misma. Los compuestos de la invención son útiles para la estimulación de liberación de la hormona del crecimiento en las personas mayores; prevención de efectos secundarios catabólicos de glucocorticoides, prevención y/o tratamiento de osteoporosis, tratamiento del síndrome de fatiga crónica (CFS), tratamiento del síndrome de fatiga aguda y pérdida muscular después de la cirugía de selección, estimulación del sistema inmunitario, aceleración de la cicatrización de una herida, aceleración de reparación de fractura ósea, aceleración de fracturas complicadas, p. ej. osteogénesis por distracción, tratamiento de atrofia derivada de fracturas, tratamiento de retraso del crecimiento, tratamiento de retraso del crecimiento que resulta de fallo o insuficiencia renal, tratamiento de miocardiopatía, tratamiento de enfermedad hepática crónica, tratamiento de trombocitopenia, tratamiento de enfermedad de Crohn, tratamiento de síndrome de intestino corto, tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), tratamiento de complicaciones asociadas a trasplante, tratamiento de estatura fisiológica corta incluyendo niños deficitarios de la hormona del crecimiento y estatura corta asociada a enfermedad crónica, tratamiento de obesidad y retraso del crecimiento asociado a la obesidad, tratamiento de anorexia, tratamiento de retraso del crecimiento asociado al síndrome de Prader-Willi y síndrome de Turner; aumento del índice de crecimiento de un paciente que tiene síndrome insensible a la hormona del crecimiento parcial, aceleración de la recuperación y reducción de la hospitalización de pacientes quemados; tratamiento del retraso del crecimiento intrauterino, displasia esquelética, hipercortisolismo y síndrome de Cushing; inducción de la liberación de la hormona del crecimiento pulsátil; sustitución de la hormona del crecimiento en pacientes estresados, tratamiento de osteocondrodisplasias, síndrome de Noonan, esquizofrenia, depresiones, enfermedad de Alzheimer, cicatrización retardada de heridas y privación psicosocial, tratamiento de disfunción pulmonar y dependencia de ventilador, tratamiento de disfunción cardíaca o disfunción vascular relacionada, tratamiento de función cardíaca perjudicada, tratamiento o prevención de infarto de miocardio, disminución de la presión sanguínea, protección contra disfunción ventricular o prevención de eventos de reperfusión, tratamiento de adultos con diálisis crónica, atenuación de respuestas catabólicas a las proteínas después de cirugía mayor, reducción de caquexia y pérdida de proteínas debido a enfermedad crónica tal como cáncer o SIDA; tratamiento de hiperinsulinemia incluyendo nesidioblastosis, tratamiento adyuvante para inducción de ovulación; para estimular el desarrollo tímico y prevenir el decaimiento relacionado con la edad de la función tímica, tratamiento de pacientes inmunosuprimidos, tratamiento de sarcopenia, tratamiento de desgaste relacionado con el SIDA, mejora en resistencia muscular, movilidad, mantenimiento del espesor de la piel, homeóstasis metabólica, homeóstasis renal en las personas mayores frágiles, estimulación de osteoblastos, remodelación de huesos y crecimiento de cartílago, regulación de la ingesta de alimentos, estimulación del sistema inmunitario en animales de compañía y tratamiento del trastorno del envejecimiento en animales de compañía, promoción del crecimiento en el ganado y estimulación del crecimiento de la lana en ovejas, tratamiento del síndrome metabólico (síndrome X), tratamiento de la resistencia a la insulina, incluyendo NIDDM, en mamíferos, p. ej. seres humanos, mejora de la calidad del sueño y corrección del hiposomatotropismo relativo de senescencia debido a un alto aumento del movimiento ocular rápido del sueño y una reducción en estado latente del movimiento ocular rápido, y tratamiento de hipotermia. El tratamiento está también destinado a incluir el tratamiento profiláctico.

65 Para las indicaciones arriba mencionadas la dosificación variará dependiendo del compuesto de la invención empleado, del modo de administración y de la terapia deseada. No obstante, generalmente niveles de dosificación entre 0,0001 y 100 mg/kg de masa corporal diaria son administrados a pacientes y animales para obtener una liberación eficaz de la hormona del crecimiento endógena. Además los compuestos de la invención no tienen o no tienen sus-

ES 2 331 102 T3

tancialmente efectos secundarios, cuando son administrados en los niveles de dosificación anteriores, tales efectos secundarios siendo p. ej. liberación de LH, FSH, TSH, ACTH, vasopresina, oxitocina, cortisol y/o prolactina. Normalmente, formas de dosificación adecuadas para la administración oral, nasal pulmonar o transdérmica comprenden de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg de los compuestos de la invención mezclados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Opcionalmente, la composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto de la invención combinado con uno o varios compuestos presentando una actividad diferente, p. ej., un antibiótico u otro material farmacológicamente activo.

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo al sitio apropiado o deseado de acción, tal como, la vía oral, nasal, pulmonar, transdérmica o parenteral, la vía oral siendo preferida.

Aparte del uso farmacéutico de los compuestos de la invención, ellos pueden ser herramientas útiles *in vitro* para investigar la regulación de la liberación de la hormona del crecimiento.

Compuestos de la invención pueden también ser herramientas *in vivo* útiles para valorar la capacidad de liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria. Por ejemplo, muestras de suero tomadas antes y después de la administración de estos compuestos a seres humanos pueden ser evaluadas para la hormona del crecimiento. La comparación de la hormona del crecimiento en cada muestra de suero determinaría directamente la capacidad de los pacientes de que la glándula pituitaria libere la hormona del crecimiento.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados a animales comercialmente importantes para aumentar su nivel y extensión de crecimiento, y para aumentar la producción de leche.

Otro uso de compuestos de secretagogos de la hormona del crecimiento de la invención es en combinación con otros secretagogos tales como GHRP (2 o 6), GHRH y sus análogos, hormona del crecimiento y sus análogos o somatomedinas incluyendo IGF-1 y IGF-2.

Métodos farmacológicos

Compuestos de la invención pueden ser evaluados *in vitro* por su eficacia y fuerza para liberar la hormona del crecimiento en cultivos primarios de la glándula pituitaria de rata, y tal evaluación puede ser realizada como se describe abajo.

El aislamiento de células de la glándula pituitaria de rata es una modificación de O. Sartor *et al.*, Endocrinology 116, 1985, pp. 952-957. Ratas macho albinas de Sprague-Dawley (250 +/- 25 gramos) fueron compradas a Mr Ilegard, Lille Skensved, Dinamarca. Las ratas fueron alojadas en jaulas en grupo (cuatro animales/jaula) y colocadas en espacios con ciclo de luz de 12 horas. La temperatura ambiente varió de 19-24°C y la humedad de 30-60%.

Las ratas fueron decapitadas y las glándulas pituitarias seccionadas. Los lóbulos neurointermediarios fueron eliminados y el tejido restante fue inmediatamente colocado en tampón de aislamiento enfriado en hielo (Medio de Gey (Gibco 041-04030) suplementado con 0,25% de D-glucosa, 2% de aminoácidos no esenciales (Gibco 043-01140) y 1% de albumina de suero bovino (BSA) (Sigma A-4503)). El tejido fue cortado en pedazos pequeños y transferido a un tampón de aislamiento suplementado con 3,8 mg/ml de tripsina (Worthington #3707 TRL-3) y 330 mg/ml de ADNsa (Sigma D-4527). Esta mezcla fue incubada a 70 rotaciones/min durante 35 min a 37°C en una atmósfera al 95/5% de O₂/CO₂. El tejido fue luego lavado tres veces en el tampón anterior. Usando una pipeta de Pasteur estándar, el tejido fue luego aspirado en células individuales. Después de la dispersión, las células fueron filtradas a través de un filtro de nilón (160 mm) para eliminar el tejido no asimilado. La suspensión celular fue lavada 3 veces con tampón de aislamiento suplementado con inhibidor de tripsina (0,75 mg/ml, Worthington #2829) y finalmente resuspendida en medio de cultivo; DMEM (Gibco 041-01965) suplementado con 25 mM de HEPES (Sigma H-3375), 4 mM de glutamina (Gibco 043-05030H), 0,075% de bicarbonato sódico (Sigma 8875 a S), 0,1% de aminoácido no esencial, 2,5% de suero fetal de ternera (FCS, Gibco 011-06290), 3% de suero de caballo (Gibco 034-06050), 10% de suero de rata joven, 1 nM T3 (Sigma T-2752) y 40 mg/l de dexametasona (Sigma D-4902) pH 7.3, a una densidad de 2 x 10⁵ células/ml. Las células fueron sembradas en placas de microtitulación (Nunc, Dinamarca), 200 ml/pocillo, y cultivadas durante 3 días a 37°C y 8% de CO₂.

Prueba de compuesto

Después del cultivo, las células fueron lavadas dos veces con tampón de estimulación (solución salina equilibrada de Hanks (Gibco 041-04020) suplementada con 1% de BSA (Sigma A-4503), 0,25% de D-glucosa (Sigma G-5250) y 25 mM de HEPES (Sigma H-3375) pH 7.3) y preincubadas durante 1 hora a 37°C. El tampón fue intercambiado por 90 ml de tampón de estimulación (37°C). Diez ml de solución de compuesto de prueba fueron añadidos y las placas fueron incubadas durante 15 min a 37°C y 5% de CO₂. El medio fue decantado y analizado por su contenido de somatotropina en un sistema de prueba rGH SPA.

ES 2 331 102 T3

Todos los compuestos fueron evaluados en dosis que variaban de 10 pM a 100 mM. Una relación de respuesta-dosis fue construida usando la ecuación de Hill (Fig P, Biosoft). La eficacia (GH máxima liberada, E_{max}) fue expresada en % de la E_{max} de GHRP-6. La fuerza (EC_{50}) fue determinada como la concentración que induce la estimulación media máxima de la liberación de GH.

5 Los compuestos de la invención pueden ser evaluados por su estabilidad metabólica usando el procedimiento descrito abajo:

10 El compuesto en cuestión es disuelto a una concentración de 1 mg/ml en agua. 25 ml de esta solución son añadidos a 175 ml de la solución enzimática respectiva (dando como resultado una proporción enzima:substrato (p/p) de aproximadamente 1:5). La solución se deja a 37°C durante toda la noche. 10 ml de las diferentes soluciones de degradación son analizados contra una muestra nula correspondiente usando espectrometría de masas mediante electrospray de inyección en flujo (ESMS) con control de iones seleccionados del ión molecular. Si la señal ha disminuido más del 20% en comparación con la muestra nula, el resto de la solución es analizada por HPLC y espectrometría de masas para identificar la extensión y sitio(s) de degradación con precisión.

Diferentes péptidos estándares (ACTH 4-10, angiotensina 1-14 y glucagón) han sido incluidos en las pruebas de estabilidad para verificar la capacidad de las diferentes soluciones para degradar péptidos.

20 Péptidos estándares (angiotensina 1-14, ACTH 4-10 y glucagón) fueron comprados a Sigma, MO, EEUU).

Enzimas (tripsina, quimiotripsina, elastasa aminopeptidasa M y carboxipeptidasa Y y B) fueron todos comprados a Boehringer Mannheim GmbH (Mannheim, Alemania).

25 Mezcla de enzima pancreática: tripsina, quimiotripsina y elastasa en 100 mM de bicarbonato de amonio pH 8.0 (todas las concentraciones 0,025 mg/ml).

Mezcla de carboxipeptidasa: carboxipeptidasa Y y B en 50 mM de acetato amónico pH 4.5 (todas las concentraciones 0,025 mg/ml).

30 Solución de aminopeptidasa M: aminopeptidasa M (0,025 mg/ml) en 100 mM de bicarbonato de amonio pH 8.0.

35 El análisis espectrométrico de masas fue realizado usando dos espectrómetros de masas diferentes. Un instrumento LC-MS de triple cuadrupolo Sciex API III (Sciex instruments, Thornhill, Ontario) equipado con una fuente iónica de electrospray y un instrumento de desorción de plasma de tiempo de vuelo Bio-Ion 20 (Bio-Ion Nordic AB, Uppsala, Suecia).

40 La cuantificación de los compuestos (antes y después de la degradación) fue hecha en el instrumento API III usando un ión individual que controla el ión molecular en cuestión con inyección en flujo del analito. El flujo líquido (MeOH:agua 1:1) de 100 ml/min fue controlado por una unidad de HPLC ABI 140B (Perkin-Elmer Applied Biosystems Divisions, Foster City, CA). Los parámetros del instrumento fueron ajustados a condiciones de operación estándares, y el control de SIM fue realizado usando el ión molecular más intenso (en la mayoría de los casos correspondía al ión molecular doblemente cargado).

45 La identificación de productos de degradación además implicó el uso de espectrometría de masas por desorción por plasma (PDMS) con aplicación de muestra en objetivos revestidos de nitrocelulosa y ajustes instrumentales estándares. La exactitud de las masas determinadas por la presente es generalmente mejor que 0.1%.

50 Separación y aislamiento de productos de degradación fueron hechos usando una columna de HPLC HY-TACH C-18 de fase inversa de 4.6×10^3 mm (Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA) con un gradiente de separación de acetonitrilo:TFA estándar. El sistema de HPLC usado fue HP1090M (Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA).

Derivado peptídico	ión PM/SIM (amu)	Mezcla de carboxi-peptidasa	Mezcla de enzima pan.
Estándares			
ACTH 4-10	1124.5/562.8	+	-
Glucagón	3483/871.8	-	-
Insulina (B23-29)	859.1/430.6		

ES 2 331 102 T3

Angiotensina 1-14	1760.1/881.0	-	-
GHRP-2	817.4/409.6	-	-
GHRP-6	872.6/437.4	-	-
+: estable (menos del 20% de reducción en señal SIM después de 24 h en solución de degradación)			
-: Inestable (más del 20% de reducción en señal SIM después de 24 h en solución de degradación)			

Ejemplos

La preparación de compuestos de la invención está ilustrada en los siguientes ejemplos.

Las estructuras de los compuestos son confirmadas bien por cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (HPLC), resonancia magnética nuclear (NMR Bruker 400 MHz) o Espectrometría de masas-cromatografía líquida (LC-MS). Cambios de RMN "delta" griega son dados en partes por millón (ppm) y sólo valores máximos seleccionados están provistos. *pf* es el punto de fusión y está dado en °C. La cromatografía en columna se efectuó usando la técnica descrita por W.C. Still *et al.*, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925 en gel de sílice Merck 60 (Art 9385). Los compuestos usados como materias primas son bien compuestos conocidos o compuestos que pueden ser preparados fácilmente por métodos conocidos *per se*. La solución de metanol/amonio usada es una solución de amonio al 10% en metanol.

Análisis de HPLC

Método A1

El análisis de RP fue realizado usando detecciones por UV a 214, 254, 276, y 301 nm en una columna de sílice C-18 218TP54 4.6 mm x 250 mm 5 m (The Separations Group, Hesperia), que fue eluida a 1 ml/min a 42°C. La columna fue equilibrada con el 5% de acetonitrilo en un tampón que consiste en 0,1 M de sulfato amónico, que fue ajustado a pH 2.5 con 4M de ácido sulfúrico. Después de inyección, la muestra fue eluida por un gradiente del 5% al 60% de acetonitrilo en el mismo tampón durante 50 min.

Método B1

El análisis de RP fue realizado usando detecciones por UV a 214, 254, 276, y 301 nm en una columna de sílice C-18 218TP54 4.6 mm x 250 mm 5 m (The Separations Group, Hesperia), que fue eluida a 1 ml/min a 42°C. La columna fue equilibrada con 5% (acetonitrilo + 0.1% TFA) en una solución acuosa de TFA en agua (0,1%). Después de la inyección, la muestra fue eluida por un gradiente del 5% al 60% (acetonitrilo + 0,1% TFA) en el mismo tampón acuoso durante 50 min.

Análisis LC-MS

Los análisis LC-MS fueron realizados en un sistema LC/MS PE Sciex API 100 usando una Columna de simetría C-18 de Waters® 3 mm x 150 mm 3.5 m y spray iónico positivo con una velocidad de flujo de 20 ml/min. La columna fue eluida con un gradiente lineal del 5-90% de acetonitrilo, 85-0% de agua y 10% de ácido trifluoroacético (0,1%)/agua en 15 min a una velocidad de flujo de 1 ml/min.

Abreviaturas

TLC: cromatografía en capa fina

DMSO: dimetilsulfóxido

min: minutos

h: horas

Boc: terc butiloxicarbonilo

DMF: dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

EDAC: Hidrocloruro de N-etil-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida

HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

DIEA: diisopropiletilamina

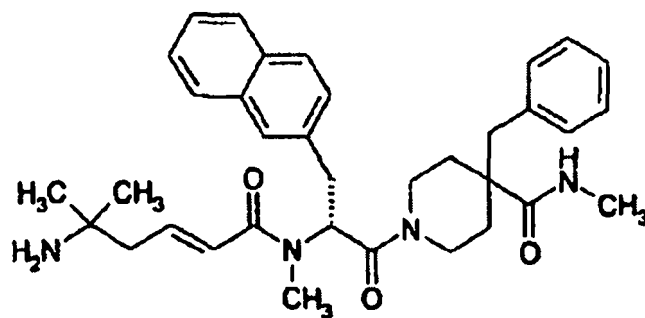
TFA: ácido trifluoroacético

Unidades estructurales

Aminoácidos N-metilados usado en los ejemplos siguientes fueron preparados como en Can. J. Chem. 1977, 55, 906.

Ejemplo 1

Metilamida de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



Fase A

Ácido N-*terc*-butiloxicarbonil-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

Éster etílico de ácido N-*terc*-butiloxicarbonil-4-bencilpiperidina-4-carboxílico (preparado como en Gilligan *et al* J. Med. Chem. 1994, 364-370 usando bromuro de bencilo como el agente alquilante) (11,0 g; 32 mmol) fue hecho refluir durante 7 h. en una mezcla de etanol (190 ml) e hidróxido sódico acuoso (18% 190 ml). El volumen fue reducido a un tercio al vacío y el pH fue ajustado a 3 con hidrógeno sulfato de sodio. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla fue extraída con etilacetato (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron evaporadas para dar 8,6 g de ácido N-*terc*-butiloxicarbonil-4-bencilpiperidina-4-carboxílico.

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 1.45 (s, 9H); 1.5 (m(br); 2H); 2.08 (m(br); 2H); 2.88 (m(br); 2H); 2.89 (s, 2H); 3.95 (m(br); 2H); 7.09 7.30 (5 arom. H).

ES 2 331 102 T3

Fase B

*Éster *tert*-butílico de ácido 4-bencil-4-metilcarbamoilpiperidina-1-carboxílico*

5 Ácido *N-tert*-butiloxycarbonil-4-bencilpiperidina-4-carboxílico (3.0 g; 9.0 mmol) fue disuelto en cloruro de metileno (25 ml) y EDAC (1.8 g; 9.0 mmol) y HOAt (1.3 g; 9.0 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 15 min, luego metilamina (33% en etanol; 2.3 ml; 18 mmol) y DIEA (1.6 ml; 9.0 mmol) fueron añadidas y la mezcla fue agitada durante toda la noche. Se añadió cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla fue lavada con una solución saturada
10 acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y una solución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio (10%, 50 ml), secada (MgSO₄) y evaporada al vacío. El residuo fue cromatografiado en sílice (90 g) usando una mezcla de amonio acuoso/etanol/cloruro de metileno (1:7:92) como eluyente para dar 2,8 g de éster *tert*-butílico de ácido 4-bencil-4-metilcarbamoilpiperidina-1-carboxílico.

15 ¹H-NMR: δ (CDCl₃) 1.44 (s, 9H); 1.55 (m(br); 2H); 1.98 (m(br); 2H); 2.70 (d, 3H); 2.98 (m(br); 2H); 2.89 (s, 2H); 3.87 (m(br); 2H); 5.15 (q(br); 1H); 7.01-7.32 (5 arom. H).

Fase C

Metilamida de ácido 4-bencilpiperidina-4-carboxílico

20 Ester *tert*-butílico de ácido 4-bencil-4-metilcarbamoilpiperidina-1-carboxílico (2,8 g) fue disuelto en una mezcla de TFA y cloruro de metileno y agitado durante 40 min. El solvente fue eliminado al vacío y el residuo fue disuelto en agua (30 ml) y el pH fue ajustado a 13 con hidróxido sódico acuoso (1 N). La fase acuosa fue extraída con cloruro de
25 metileno (3 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y evaporadas al vacío para dar 1,50 g de metilamida de ácido 4-bencilpiperidina-4-carboxílico.

30 ¹H-NMR: δ (CDCl₃) 1.80 (td; 2H); 2.14 (d(br), 2H); 2.70 (d, 3H); 2.81 (s, 2H); 2.85 (dt; 2H); 3.21 (dt, 2H); 5.25 (t, 1H); 7.00-7.35 (5 arom. H).

Fase D

Metilamida de ácido 4-bencil-1-((2R)-2-metilamino-3-(2-naftil)propionil)piperidina-4-carboxílico

35 Ácido (2R)-2-*tert*-butiloxycarbonilamino-*N*-metil-3-(2-naftil)propiónico (709 mg; 2.15 mmol), HOAt (293 mg; 2.25 mmol) y EDAC (412 mg; 2.25 mmol) fueron disueltos en cloruro de metileno (5 ml) y agitados durante 15 min. Metilamida de ácido 4-bencilpiperidina-4-carboxílico (500 mg; 2.25 mmol) y DIEA (0.35 ml) fueron añadidos y la
40 mezcla fue agitada durante toda la noche. Se añadió cloruro de metileno (30 ml) y la mezcla fue lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio (10%, 20 ml), secada (MgSO₄) y evaporada al vacío. El residuo fue cromatografiado en sílice (40 g) usando acetato de etilo como eluyente para dar 810 mg de metilamida de ácido 4-bencil-1-((2R)-2-(*N*-metil-*tert*-butiloxycarbonilamino)-3-(2-naftil)propionil)piperidina-4-carboxílico que fue disuelto en TFA/cloruro de metileno (8+8 ml) y agitado durante
45 40 min a RT. El solvente fue eliminado al vacío y el residuo fue neutralizado con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y extraído con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica fue secada (MgSO₄) y evaporada para dar 729 mg de ácido metilamida 4-bencil-1-((2R)-2-metilamino-3-(2-naftil)propionil)piperidina-4-carboxílico.

Fase E

50 Metilamida de ácido 4-bencil-1-((2R)-2-metilamino-3-(2-naftil)propionil)piperidina-4-carboxílico (360 mg; 0.82 mmol) fue acoplado a ácido (2E)-5-(*tert*-butiloxycarbonilamino)-5-metil-2-hexenoico usando el mismo procedimiento de acoplamiento que en la fase D. La eliminación del grupo Boc *N*-terminal fue realizado como en la fase D pero a
55 -10°C. El producto bruto fue purificado en un RP-18-Seppak® (5 g; Waters) usando un gradiente de 0.1% de TFA en agua/acetonitrilo 100/0 a 0,1% TFA en 60/40 agua/acetonitrilo para dar 306 mg del compuesto del título como un trifluoroacetato.

60 ¹H-NMR: δ (MeOH) (picos seleccionados para rotamer mayor) 1.30 (s, 3H); 1.31 (a, 3H); 2.10 (AB-sist, 2H); 2.55 (s, 3H); 5.81 (m, 1H).

HPLC: $r_t = 31.88$ min (A1).

$R_t = 33.30$ min (B1).

65 ESMS: m/z : 569.4 (M+H)⁺.

ES 2 331 102 T3

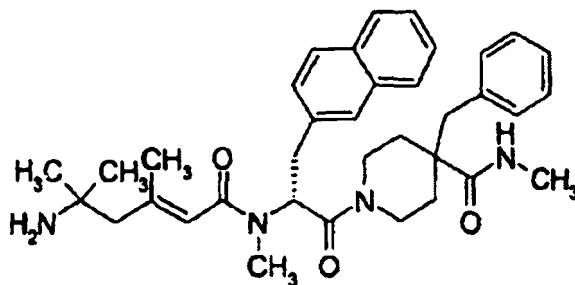
Ejemplo 2

Metilamida de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

5

10

15



20

El compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 usando ácido (2E)-5-(*tert*-butiloxicarbonilamino)-5-hexenoico en vez de ácido (2E)-5-(*tert*-butiloxicarbonilamino)-5-metil-2-hexenoico en la fase E

HPLC: $r_t = 33.70$ min (A1).

25

$R_t = 34.22$ min (B1).

ESMS: m/z : 583.4 (M+H)⁺.

30

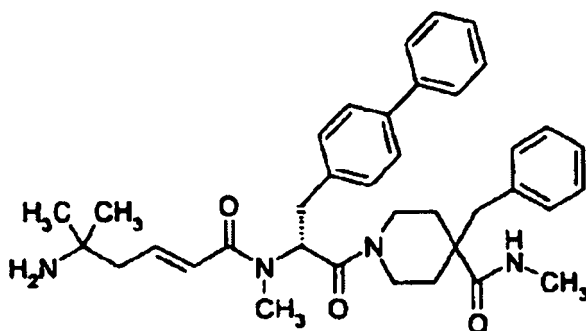
Ejemplo 3

Metilamida de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

35

40

45



50

Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 usando ácido (2R)-2-*tert*-butiloxicarbonilamino-N-metil-3-(4-bifenil)propiónico en vez de ácido (2R)-2-*tert*-butiloxicarbonilamino-N-metil-3-(2-naftil)propionico en la fase D.

55

HPLC: $r_t = 34.53$ min (A1).

60

$r_t = 36.15$ min (B1).

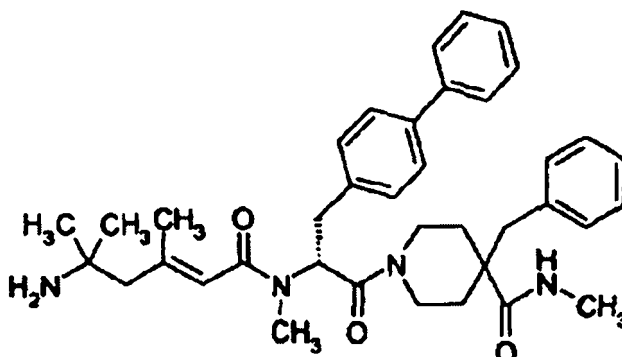
ESMS: m/z : 595.4 (M+H)⁺.

65

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 4

Metilamida de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-Amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 usando ácido (2R)-2-*tert*-butiloxycarbonilamino-N-metil-3-(4-bifenil)propiónico en vez de ácido (2R)-2-*tert*-butiloxycarbonilamino-N-metil-3-(2-naftil)propiónico en la fase D y usando ácido (2E)-5-(*tert*-butiloxycarbonilamino)-5,3-dimetil-2-hexenoico en vez de ácido (2E)-5-(*tert*-butiloxycarbonilamino)-5-metil-2-hexenoico en la fase E.

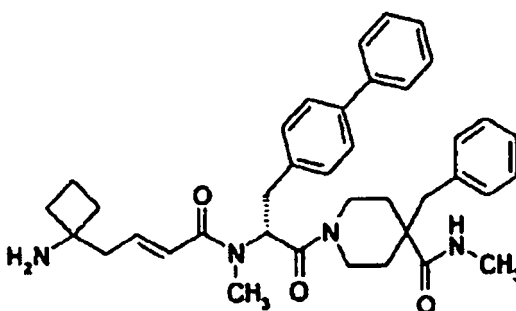
HPLC: $r_t = 35.15$ min (A1).

$r_t = 36.83$ min (B1).

ESMS: m/z : 609.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

Metilamida de ácido 1-((2R)-2-{N-[(2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoil]-N-metilamino}-3-(bifenil-4-il)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 usando ácido (2R)-2-*tert*-butiloxycarbonilamino-N-metil-3-(4-bifenil)propiónico en vez de ácido (2R)-2-*tert*-butiloxycarbonilamino-N-metil-3-(2-naftil)propiónico en la fase D y usando ácido (2E)-4-(1-(*tert*-butiloxycarbonilamino)ciclobutil)but-2-enoico en vez de ácido (2E)-5-(*tert*-butiloxycarbonilamino)-5-metil-2-hexenoico en la fase E.

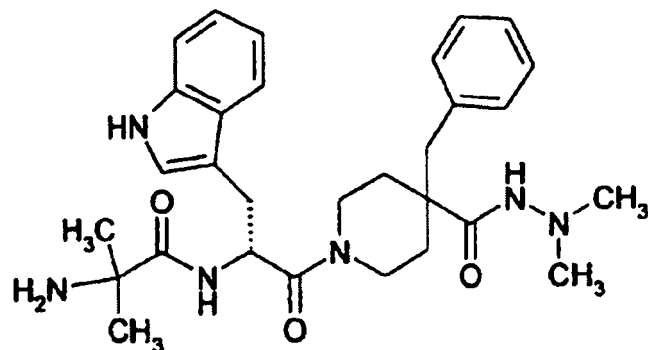
HPLC: $r_t = 35.15$ min (A1).

$R_t = 36.68$ min (B1).

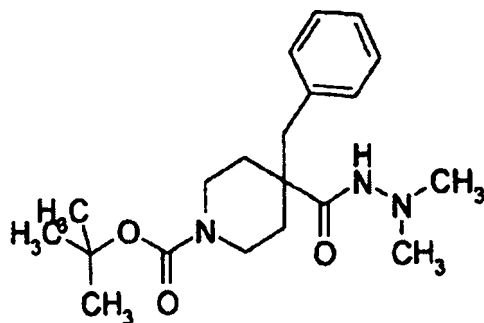
ESMS: m/z : 607.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

2-Amino-N-[(1R)-2-[4-bencil-4-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida



Éster *terc*-butílico de ácido 4-bencil-4-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidina-1-carboxílico

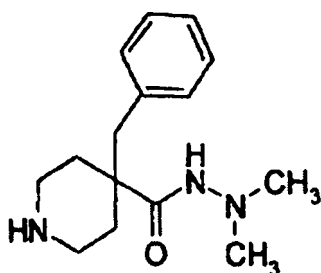


A una solución de éster 1-*terc*-butílico de 4-bencilpiperidina-1,4-dicarboxílico (0,75 g, 2,35 mmol) (preparado como en Gilligan *et al* J. Med. Chem. 1994, 364-370) en cloruro de metileno (10 ml) fue añadido 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,32 mg, 2,35 mmol) e hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,45 g, 2,35 mmol) y la mezcla fue agitada durante 30 min. Luego se añadieron N',N'-dimetilhidrazina (0,27 ml, 3,53 mmol) y diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3,06 mmol) y la mezcla fue agitada durante 2 días. Se añadió cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla fue lavada con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml), agua (20 ml), secada (MgSO₄), filtrada y concentrada al vacío. El aceite obtenido fue cromatografiado en sílice (40 g) con acetato de heptano/etilo (1:2) para dar 0.76 g de éster *terc*-butílico de ácido 4-bencil-4-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidina-1-carboxílico como un aceite incoloro.

HPLC: R_t = 9.66 min (H8).

LC-MS: R_t = 9.29 min, m/z = 362.0 (m+1).

N,N'-dimetilhidracida de ácido 4-Bencilpiperidina-4-carboxílico

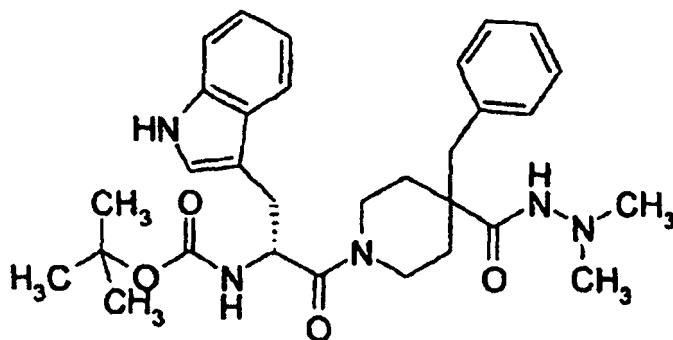


ES 2 331 102 T3

A una solución de éster *tert*-butilico de ácido 4-bencil-4-(*N,N'*-dimetilhidracinocarbonil)piperidina-1-carboxílico (0.76 g, 2.02 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a 0°C fue añadido ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla fue agitada durante 60 min. La mezcla fue templada con etanol (20 ml), concentrada al vacío y despojada tres veces con cloruro de metileno para dar ácido 4-bencilpiperidina-4-carboxílico *N,N'*-dimetilhidracida en rendimiento cuantitativo.

LC-MS: $R_t = 5.64$ min, $m/z = 262.0$ ($m+1$).

Éster tert-butílico de ácido (2-(4-bencil-4-(N,N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidina-14)-1-(11-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil)carbámico

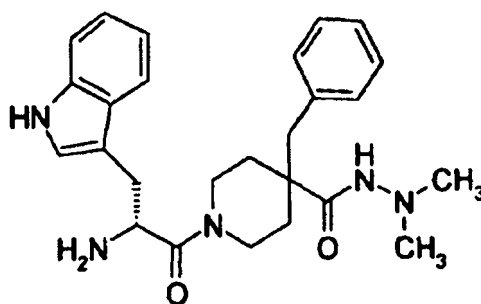


A una solución de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(1H-indol-3-il)propiónico (0.37 g, 1.2 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) y dimetilformamida (5 ml) fue añadido 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.16 mg, 1.20 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.23 g, 1.20 mmol) y la mezcla fue agitada durante 30 min. Luego *N,N'*-dimetilhidrazida de ácido 4-bencilpiperidina-4-carboxílico (0.26 g, 1.0 mmol) y diisopropiletilamina (0.69 ml, 4.0 mmol) fue añadida y la mezcla fue agitada durante toda la noche. Se añadió cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla fue lavada con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml), agua (20 ml), secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada al vacío. El aceite obtenido fue cromatografiado en sílice (40 g) con cloruro de metileno/(10% amonio en metanol) (9:1) para dar 0.43 g de éster *tert*-butilico de ácido (2-(4-bencil-4-(*N,N'*-dimetilhidracinocarbonil)piperidina-1-il)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil)carbámico como un aceite incoloro.

HPLC: $R_t = 10.45$ min (H8).

LC-MS: $R_t = 9.92$ min, $m/z = 548.2$ ($m+1$).

N,N'-dimetilhidracida de ácido 1-(2-amino-3-(1H-indol-3-il)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



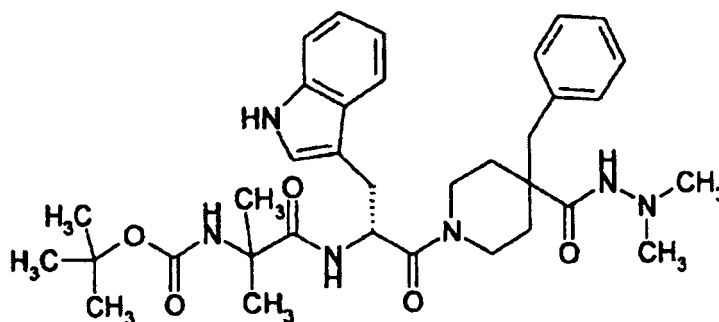
A una solución de éster *tert*-butilico de ácido (2-(4-bencil-4-(*N,N'*-dimetilhidracinocarbonil)piperidina-1-il)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil)carbámico (0.40 g, 0.73 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a 0°C fue añadido ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla fue agitada durante 30 min. La mezcla fue templada con etanol (20 ml), concentrada al vacío y despojada tres veces con cloruro de metileno para dar 0.63 g de *N,N'*-dimetilhidracida de ácido 1-(2-amino-3-(1H-indol-3-il)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico como un aceite incoloro.

HPLC: $R_t = 7.52$ min (H8).

LEMS: $R_t = 7.61$ min, $m/z = 448.4$ ($m+1$).

ES 2 331 102 T3

Éster *tert*-butílico de ácido (1-(2-(4-bencil)-4-(*N,N'*-dimetil)hidracinocarbolil)piperidina-1-il)-1-(1*H*-indol-3-ilmetil)-2-oxoetilcarbamoil)-1-metiletil)carbámico

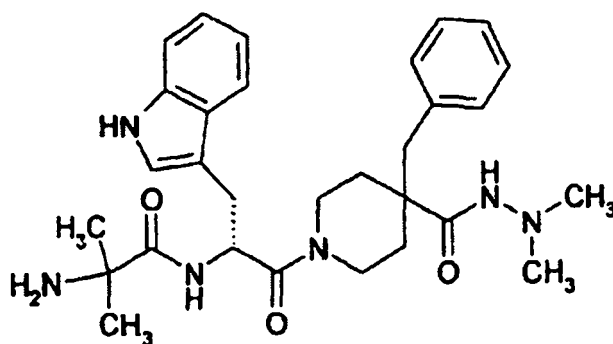


A una solución de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metilpropiónico (0,18 g, 0,88 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) fue añadido 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,12 mg, 0,88 mmol) y hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,12 g, 0,88 mmol) y la mezcla fue agitada durante 30 min. Luego se añadieron *N,N'*-dimetilhidracida de ácido 1-(2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propionil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico (0,46 g, 0,73 mmol) y diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,92 mmol) y la mezcla fue agitada durante toda la noche. Se añadió cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla fue lavada con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml), agua (20 ml), secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada al vacío. El aceite obtenido fue cromatografiado en sílice (40 g) con cloruro de metileno/(10% de amonio en metanol) (9:1) para dar 0,31 g de éster *tert*-butílico de ácido (1-(2-(4-bencil-4-(*N,N'*-dimetilhidracinocarbolil)piperidina-1-il)-1-(1*H*-indol-3-ilmetil)-2-oxoetilcarbamoil)-1-metiletil)carbámico como un aceite incoloro.

HPLC: $R_t = 10.25$ min (H8).

LC-MS: $R_t = 9.66$ min, $m/z = 633.2$ (m+1).

2-Amino-*N*-[(1*R*)-2-[4-bencil-4-(*N,N'*-dimetil)hidracinocarbolil)piperidin-1-il]-1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida



A una solución de éster *tert*-butílico de ácido (1-(2-(4-bencil-4-(*N,N'*-dimetil)hidracinocarbolil)piperidina-1-il)-1-(1*H*-indol-3-ilmetil)-2-oxoetilcarbamoil)-1-metiletil)carbámico (0,29 g, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a 0°C fue añadido ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla fue agitada durante 30 min. La mezcla fue templada con etanol (20 ml), concentrada al vacío y despojada tres veces con cloruro de metileno para dar 0,25 g de 2-amino-*N*-[(1*R*)-2-[4-bencil-4-(*N,N'*-dimetil)hidracinocarbolil)piperidin-1-il]-1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida como un polvo blanco amorfo.

HPLC: $R_t = 24.56$ min (A1), $R_t = 24.95$ min (B1), $R_t = 7.73$ min (H8).

LC-MS: $R_t = 7.74$ min, $m/z = 533.4$ (m+1).

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 7

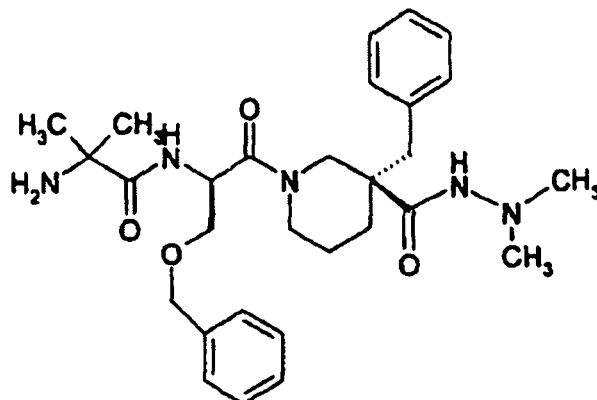
2-Amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N,N'-dimetil-hidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-benciloximetil-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida

5

10

15

20



25

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 6.

ESMS: m/z: 524.4 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 8

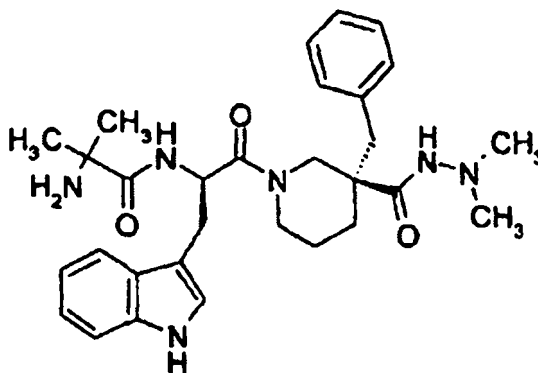
2-Amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N,N'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-(1H-indol-3-il)metil]-2-oxoetil]-2-metilpropionamida

35

40

45

50



55

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6.

ESMS: m/z: 533.4 (M+H)⁺.

HPLC: r_t: 27.60 min (A1).

60

HPLC: r_t: 26.84 min (B1).

65

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 9

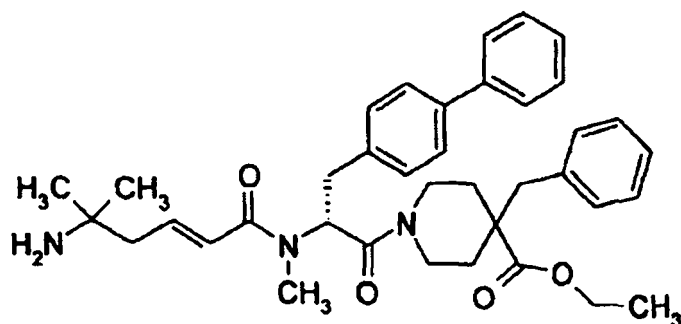
Ester etílico de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil]-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

5

10

15

20



LC-MS: $R_t = 12.11$ min, m/z : 610.4 (M+H).

25

HPLC: $R_t = 42.075$ min (A1).

HPLC: $R_t = 44.383$ min (B1).

30

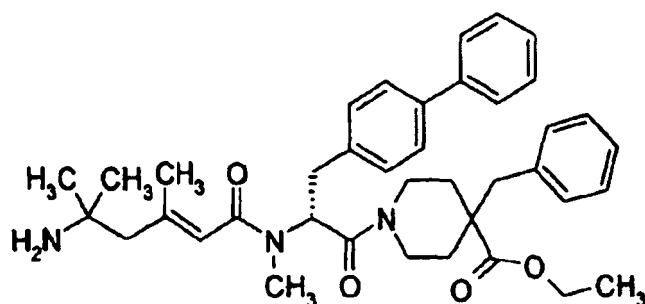
Ejemplo 10

Éster etílico de ácido 1-((2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil]-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

35

40

45



50

LC-MS: $R_t = 12.36$ min, m/z : 624.4 (M+H).

HPLC: $R_t = 42.785$ min (A1).

55

HPLC: $R_t = 45.148$ min (B1).

60

65

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 11

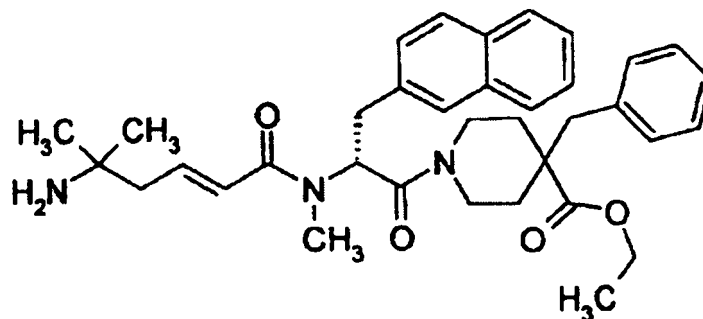
Éster etílico de ácido 1-[(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil]-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

5

10

15

20



LC-MS: $R_t = 11.92$ min, m/z : 584.4 (M+H).

25

HPLC: $R_t = 39.893$ min (A1).

HPLC: $R_t = 42.046$ min (B1).

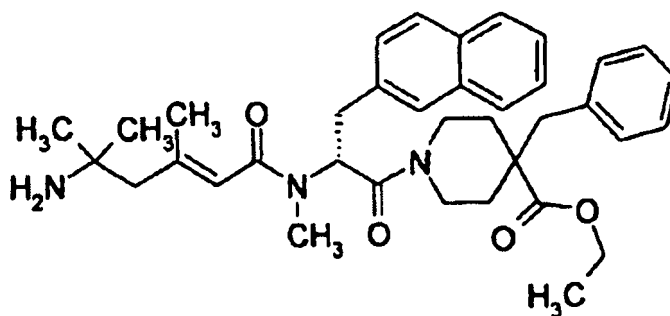
Ejemplo 12

Éster etílico de ácido 1-[(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil]-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

35

40

45



50

LC-MS: $R_t = 12.21$ min, m/z : 598.2 (M+H).

HPLC: $R_t = 40.541$ min (A1).

55

HPLC: $R_t = 42.780$ min (B1).

60

65

Ejemplo 13

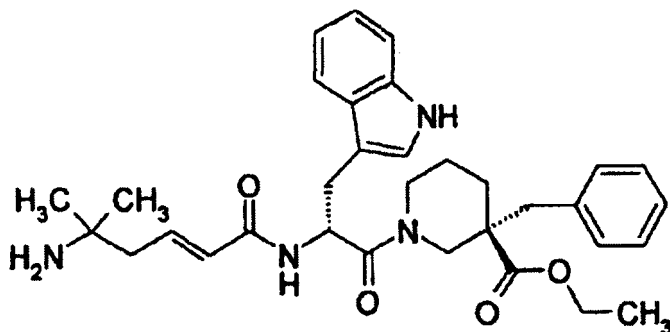
Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

5

10

15

20



25

LC-MS: $R_t = 10.07$ min, m/z : 559.4 (M+H).

HPLC: $R_t = 35.585$ min (A1).

HPLC: $R_t = 37.441$ min (B1).

30

Ejemplo 14

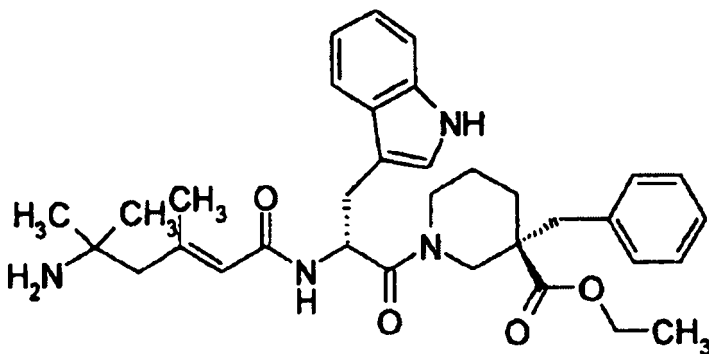
Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

35

40

45

50



55

LC-MS: $R_t = 10.42$ min, m/z : 573.2 (M+H).

HPLC: $R_t = 36.680$ min (A1).

HPLC: $R_t = 38.563$ min (B1).

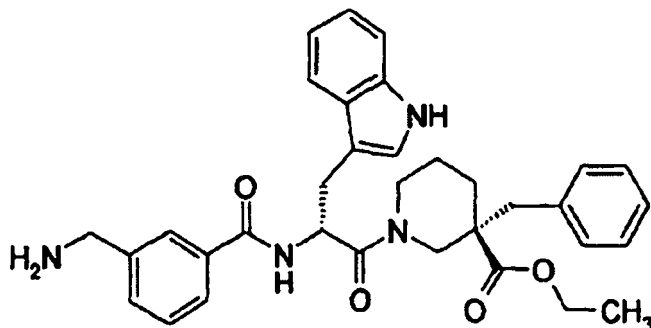
60

65

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 15

Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-(3-(aminometil)benzoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico



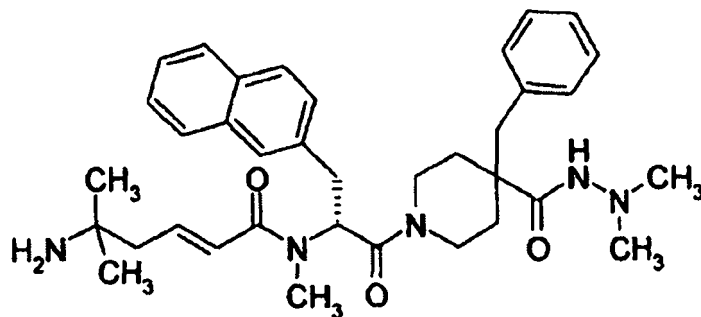
LC-MS: $R_t = 10.24$ min, m/z : 567.4 (M+H).

HPLC: $R_t = 36.118$ min (A1).

HPLC: $R_t = 38.052$ min (B1).

Ejemplo 16

N-[(1R)-2-[4-bencil-4-(N,N"-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((2-naftil)metil)-2-oxoetil]-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico



LC-MS: $R_t = 8.82$ min, m/z : 598.4 (M+H).

HPLC: $R_t = 30.858$ min (A1).

HPLC: $R_t = 31.198$ min (B1).

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 17

N-[(1*R*)-2-[3-bencil-3-(*N,N*'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-((1*H*indol-3-il)metil)-2-oxoetil]amida de ácido (2*E*)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

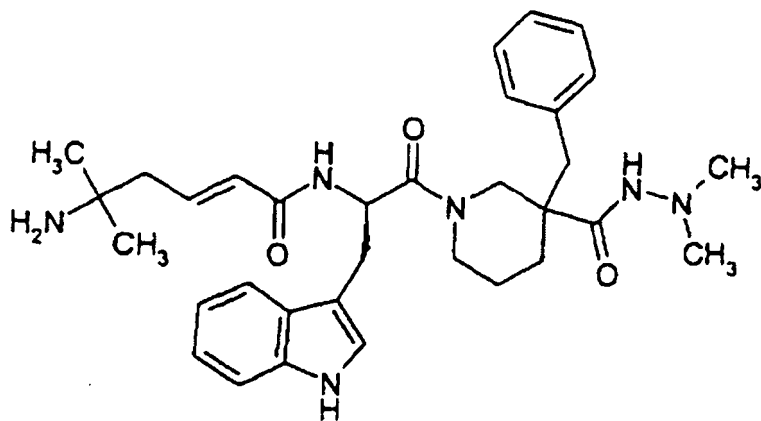
5

10

15

20

25



ESMS: m/z: 573.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

N-[(1*R*)-2-[3-bencil-3-(*N,N*'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-((2-naftil)metil)-2-oxoetil]-*N*-metilamida de ácido (2*E*)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

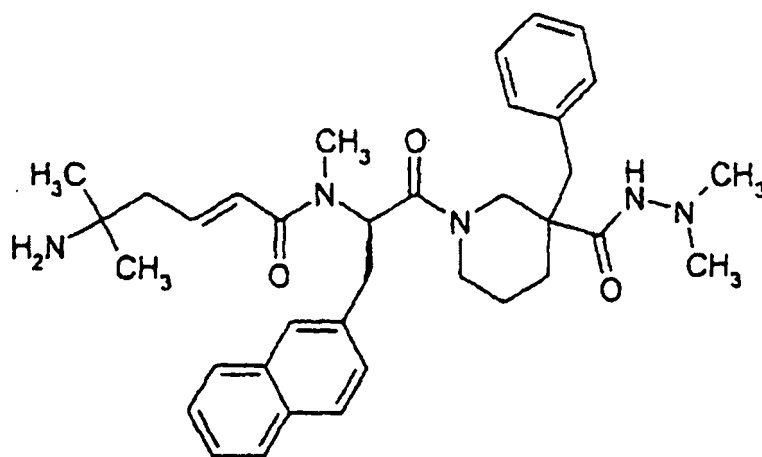
35

40

45

50

55



ESMS: m/z: 598.4 (M+H)⁺.

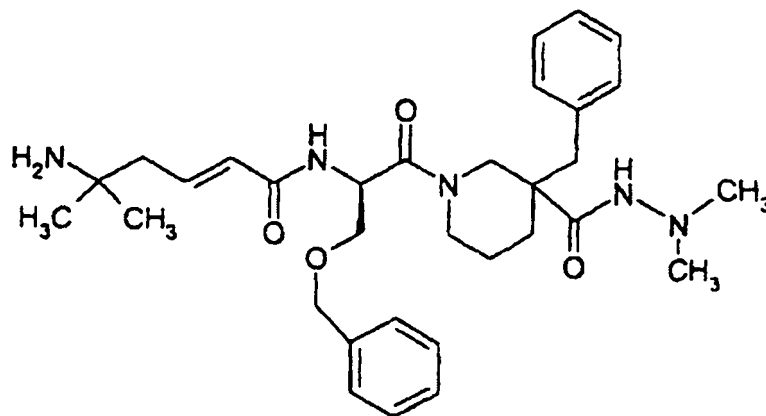
60

65

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 19

{(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetil-hidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(benciloximetil)-2-oxoetil}amida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico



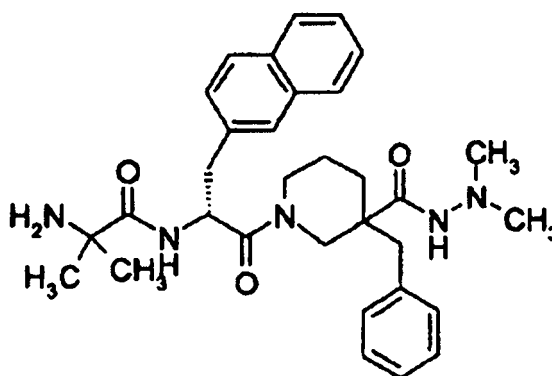
LC-MS: $R_t = 8.77$ min; $m/z: 564.2$ (M+H).

HPLC: $R_t = 29.829$ min (A1).

HPLC: $R_t = 29.250$ min (B1).

Ejemplo 20

2-Amino-N-{2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((2-naftil)metil)-2-oxo-etil}-2-metil-propionamida



LC-MS: $R_t = 4.77$ min; $m/z: 544.4$ (M+H).

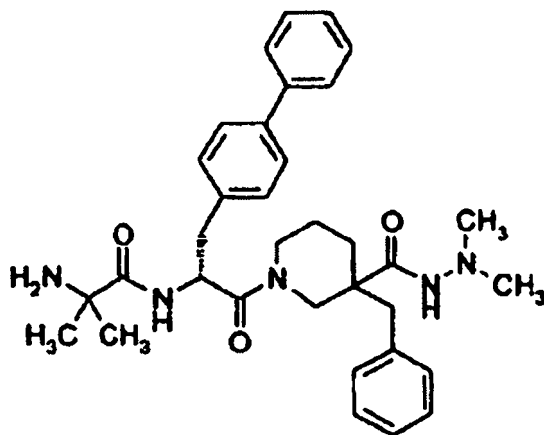
HPLC: $R_t = 30.900/31.586$ min (A1).

HPLC: $R_t = 30.188/30.727$ min (B1).

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 21

2-Amino-N-[(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((bifenil-4-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida



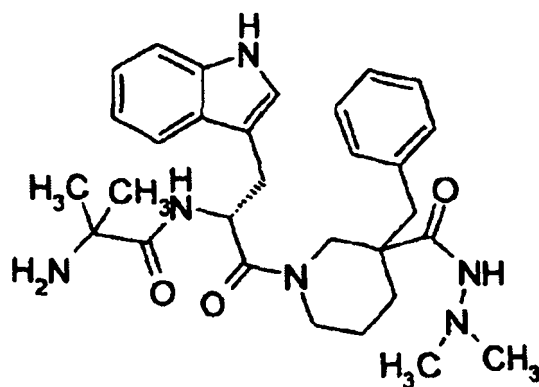
LC-MS: $R_t = 4.98$ min; $m/z: 570.4$ (M+H).

HPLC: $R_t = 33.839/34.313$ min (A1).

HPLC: $R_t = 33.297/33.640$ min (B1).

Ejemplo 22

2-Amino-N-[(1R)-2-[3-bencil-3-(N,N"-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida



LC-MS: $R_t = 4.32$ min; $m/z: 533.4$ (M+H).

HPLC: $R_t = 25.946/27.231$ min (A1).

HPLC: $R_t = 25.822/26.685$ (B1).

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 23

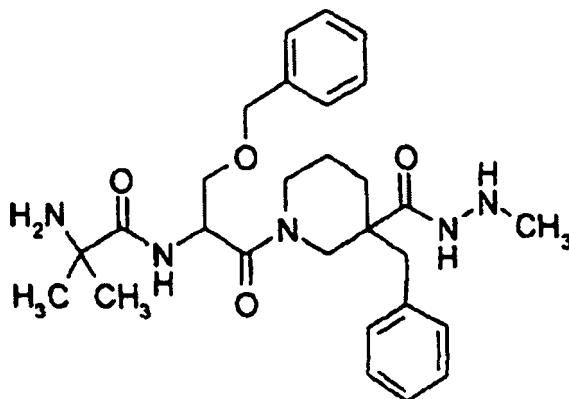
2-Amino-N-{2-[3-bencil-3-(N'-metilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(benciloximetil)-2-oxoetil}-2-metilpropionamida

5

10

15

20



25

LC-MS: $R_t = 4.33/4.75$ min; $m/z: 510.4$ (M+H).

HPLC: $R_t = 30.737/30.945$ (A1).

HPLC: $R_t = 26.809/27.307$ (B1).

30

Ejemplo 24

2-Amino-N-((1R)-2-[3-bencil-3-(N'-metilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil))-2-oxoetil}-2-metilpropionamida

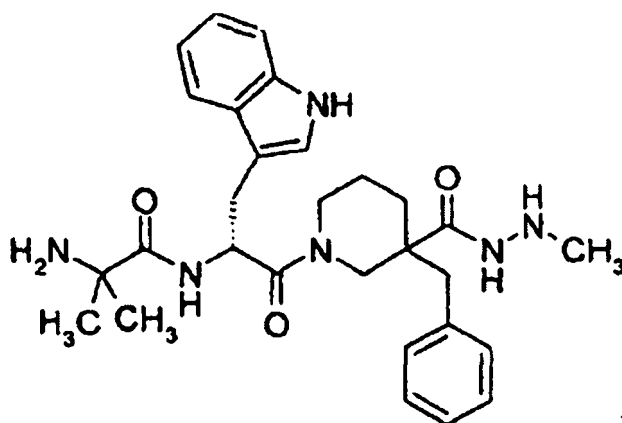
35

40

45

50

55



60

LC-MS: $R_t = 4.25/5.27$ min; $m/z: 519.4$ (M+H).

HPLC: $R_t = 24.994$ min (A1).

HPLC: $R_t = 25.742$ min (B1).

65

ES 2 331 102 T3

Ejemplo 25

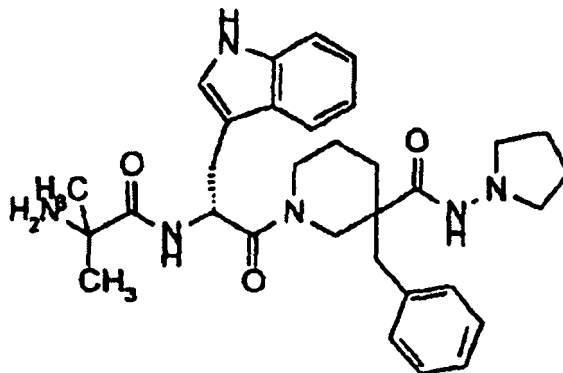
(Pirrolidin-1-il)amida de ácido 1-[(2R)-2-(2-amino-2-metilpropionilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

5

10

15

20



Mezcla de diastereómeros

25

Diastereomero I:

LC-MS: $R_t = 4.40$ min; m/z : 559.4 (M+H).

HPLC: $R_t = 26.04$ min (A1).

30

HPLC: $R_t = 25.79$ min (B1).

Diastereomero II:

35

HPLC: $R_t = 27.38$ min (A1).

Ejemplo 26

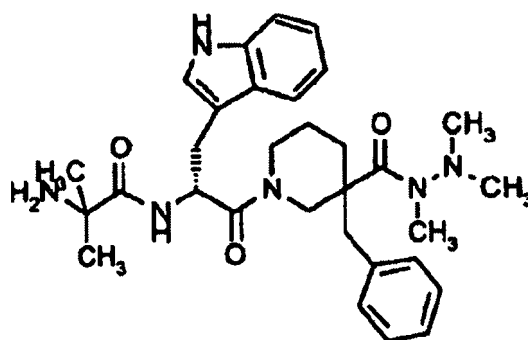
40

2-Amino-N-[(1R)-2-[3-bencil-3-(N,N',N'-trimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida

45

50

55



Mezcla de diastereómeros

60

Diastereomero I:

LC-MS: $R_t = 5.07$ min; m/z : 547.4 (M+H).

65

HPLC: $R_t = 32.16$ min (A1).

ES 2 331 102 T3

Diastereomero II:

LC-MS: $R_t = 5,24$ min; $m/z: 547,4$ (M+H).

5 HPLC: $R_t = 33,60$ min (A1).

Los compuestos en los ejemplos 9-26 fueron preparados usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1-6.

10

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector. No forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

15

Documentos de patente citados en la descripción

20

EP 18072 A [0006]

EP 83864 A [0006]

WO 8907110 A [0006]

25

WO 8901711 A [0006]

WO 8910933 A [0006]

WO 889780 A [0006]

30

WO 8302272 A [0006]

WO 9118016 A [0006]

35

WO 9201711 A [0006]

WO 9304081 A [0006]

40

WO 9517422 A [0006]

WO 9517423 A [0006]

WO 9514666 A [0006]

45

WO 9419367 A [0006]

WO 9534311 A [0006]

WO 9602530 A [0006]

50

WO 9615148 A [0006]

WO 9613265 A [0006]

55

WO 9622997 A [0006]

WO 9632943 A [0006]

WO 9700894 A [0006]

60

WO 9706803 A [0006]

WO 9709060 A [0006]

65

WO 9707117 A [0006]

WO 9711697 A [0006]

WO 9722620 A [0006]

WO 9723508 A [0006]

5 WO 9724369 A [0006]

WO 9734604 A [0006]

WO 9513069 A [0007]

10 US 5492916 A [0007]

US 5721250 A [0007]

15 WO 9736873 A [0007]

WO 9635713 A [0008]

WO 9638471 A [0008]

20 GB 2308064 A [0009]

WO 9816527 A [0010]

25

Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

• *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1985. [0020]

30 • *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995. [0020]

• **O. Sartor** *et al. Endocrinology*, 1995, vol. 116, 952-957 [0041]

• **W.C. Still** *et al. J. Org. Chem.*, 1978, vol. 43, 2923-2925 [0058]

35 • *Can. J. Chem.*, 1977, vol. 55, 906- [0063]

• **Gilligan** *et al. J. Med. Chem.*, 1994, 364-370 [0065] [0090]

40

45

50

55

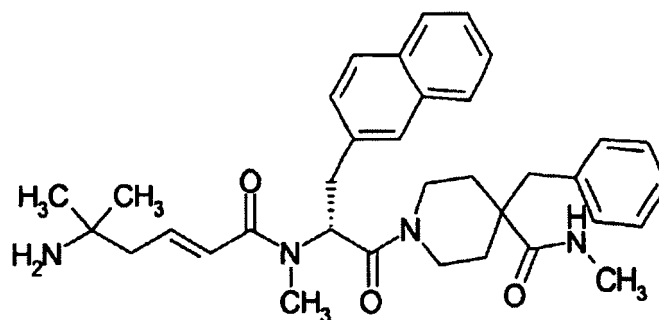
60

65

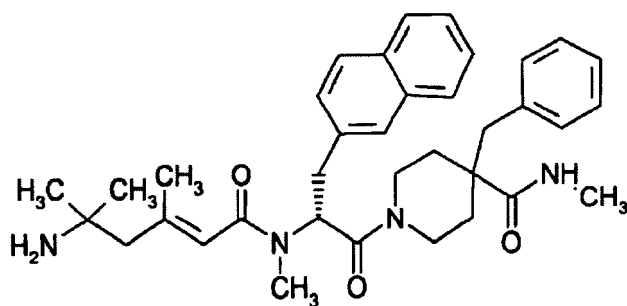
REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

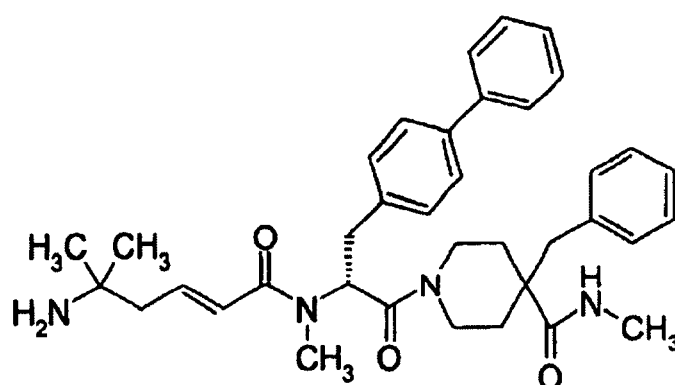
5 Metilamida de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



25 Metilamida de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

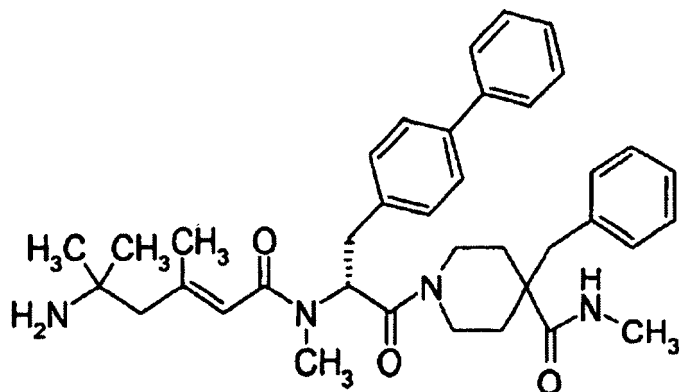


45 Metilamida de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

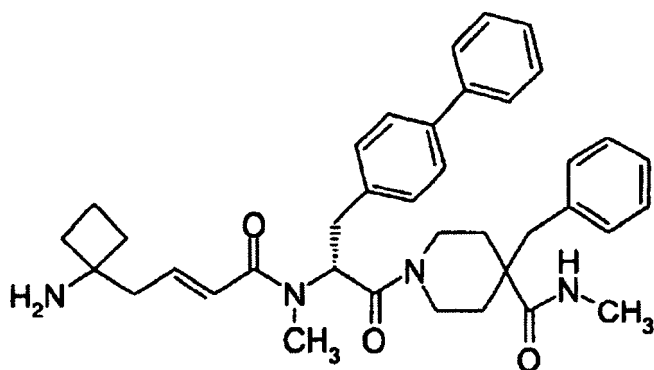


ES 2 331 102 T3

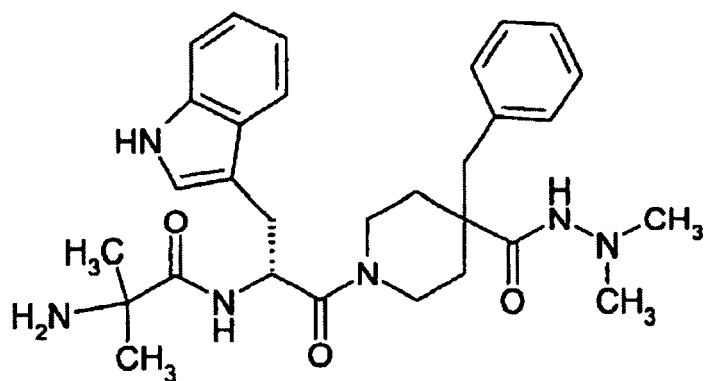
Metilamida de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propio-
nil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



Metilamida de ácido 1-((2R)-2-{N-[(2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoil]-N-metilamino}-3-(bifenil-4-il)propio-
nil)-4-bencilpiperidina-4-carboxílico



2-Amino-N-[(1R)-2-[4-bencil-4-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoe-
til]-2-metilpropionamida



ES 2 331 102 T3

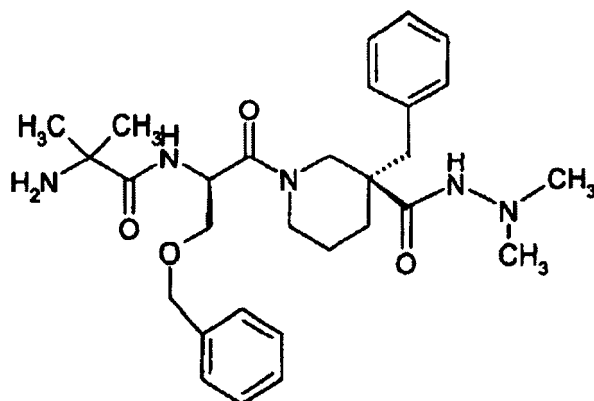
2-Amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N',N'-dimetil-hidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-benciloximetil-2-oxoetil]-2-metil-propionamida

5

10

15

20



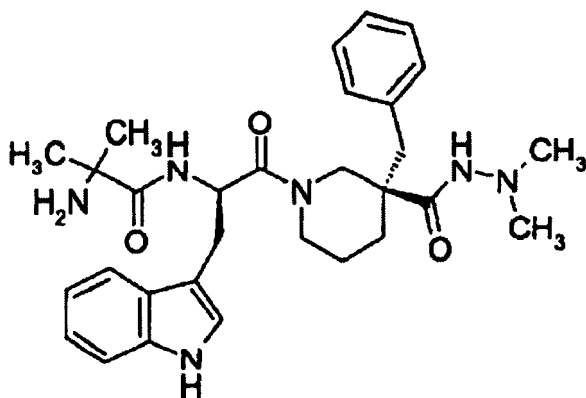
2-Amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida

25

30

35

40



45

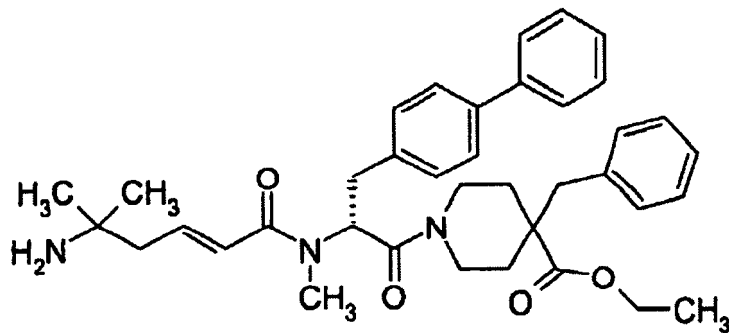
Éster etílico de ácido 1-[(2R)-2-[N-((2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil]-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

50

55

60

65



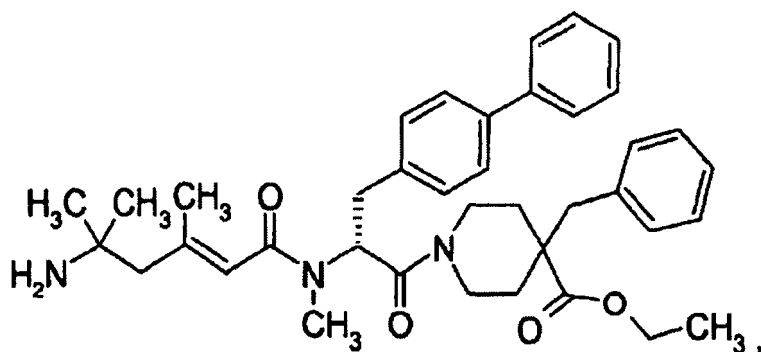
ES 2 331 102 T3

Éster etílico de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(bifenil-4-il)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

5

10

15

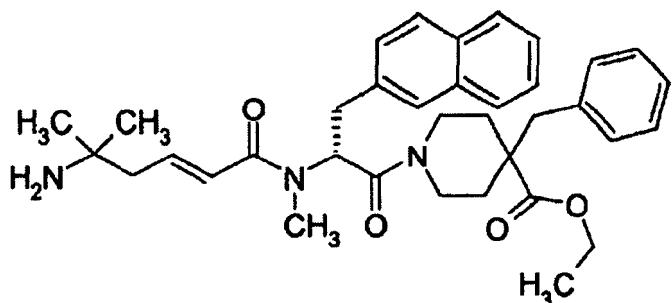


Éster etílico de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

20

25

30

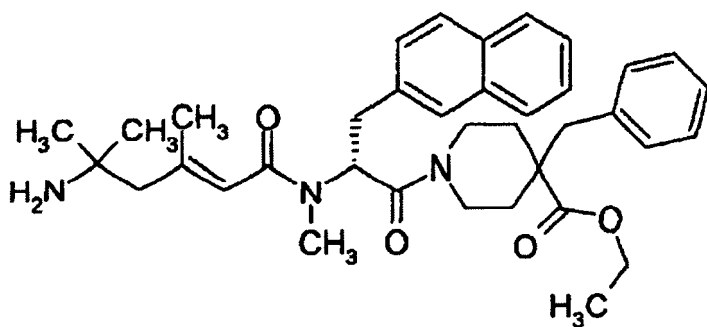


Éster etílico de ácido 1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoil)-N-metilamino]-3-(2-naftil)propionil}-4-bencilpiperidina-4-carboxílico

35

40

45



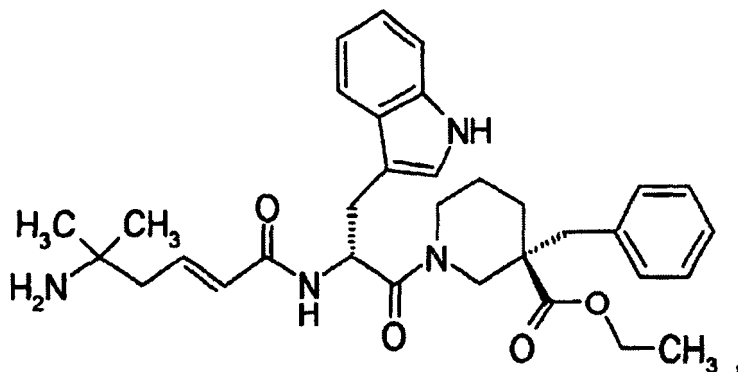
50

Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

55

60

65



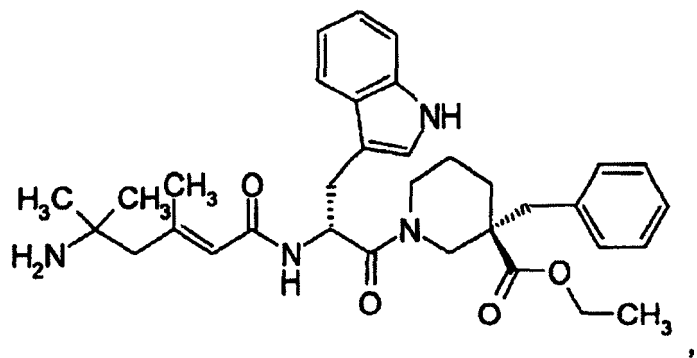
ES 2 331 102 T3

Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

5

10

15



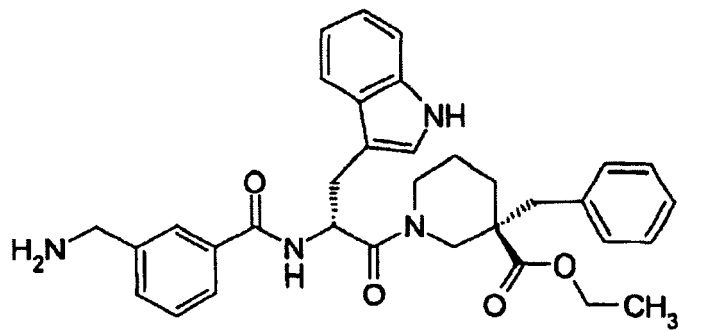
20

Éster etílico de ácido (3S)-1-[(2R)-2-(3-(aminometil)benzoilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

25

30

35



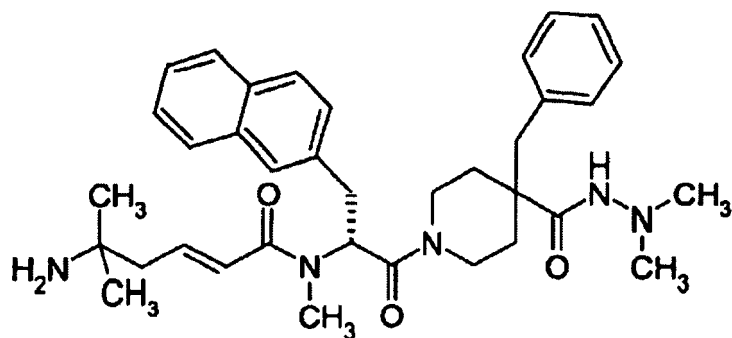
40

N-[(1R)-2-[4-bencil-4-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((2-naftil)metil)-2-oxoetil]-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

45

50

55



60

65

ES 2 331 102 T3

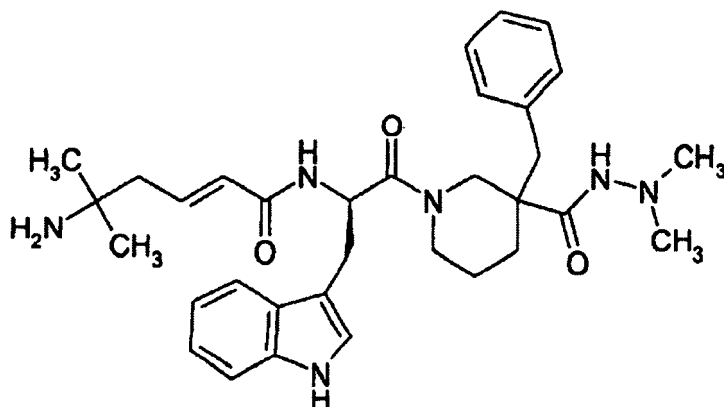
N-[(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]amida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

5

10

15

20



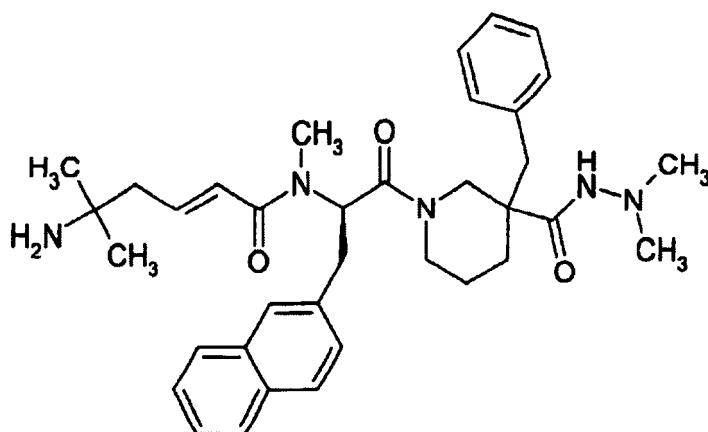
N-[(1R)-2-[3-Bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)-piperidin-1-il]-1-((2-naftil)metil)-2-oxoetil]-N-metil-amida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

25

30

35

40



45

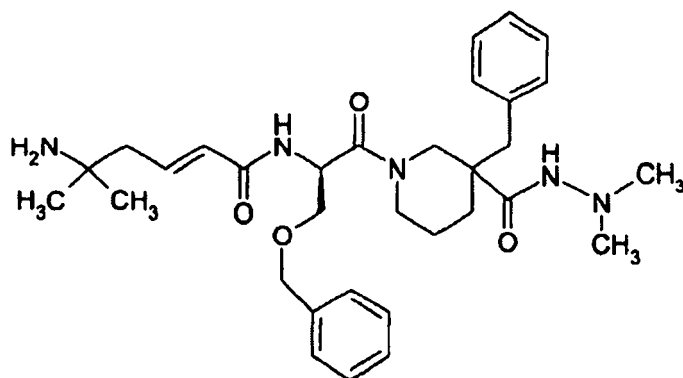
{(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetil-hidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(benciloximetil)-2-oxoetil} amida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

50

55

60

65



ES 2 331 102 T3

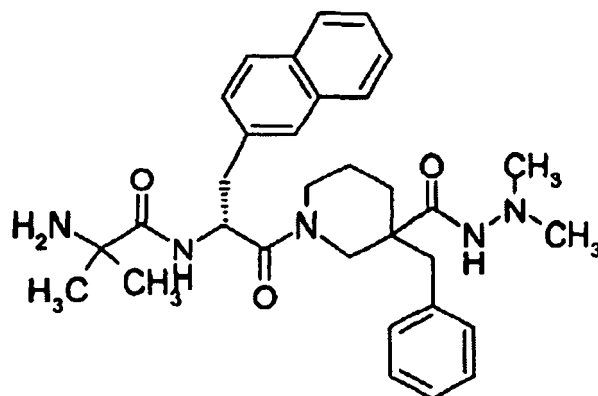
2-Amino-N-{2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-14]-1-((2-naftil)metil)-2-oxo-etil}-2-metilpropionamida

5

10

15

20



2-Amino-N-{(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((bifenil-4-il)metil)-2-oxo-etil}-2-metilpropionamida

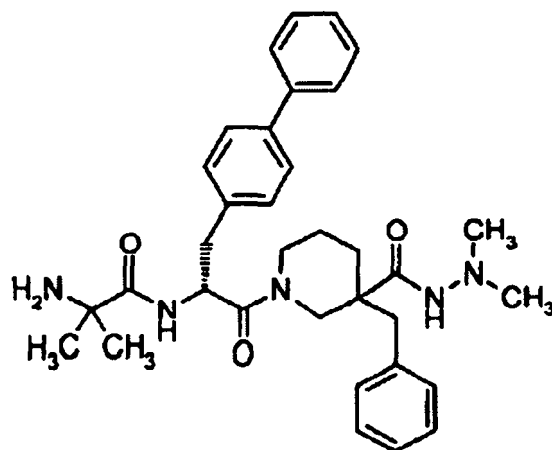
25

30

35

40

45



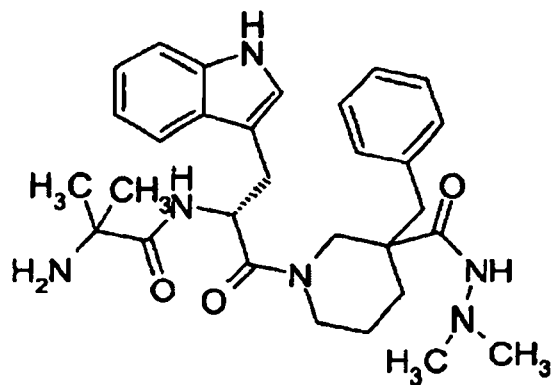
2-Amino-N-{(1R)-2-[3-bencil-3-(N',N'-dimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxo-etil}-2-metilpropionamida

50

55

60

65



ES 2 331 102 T3

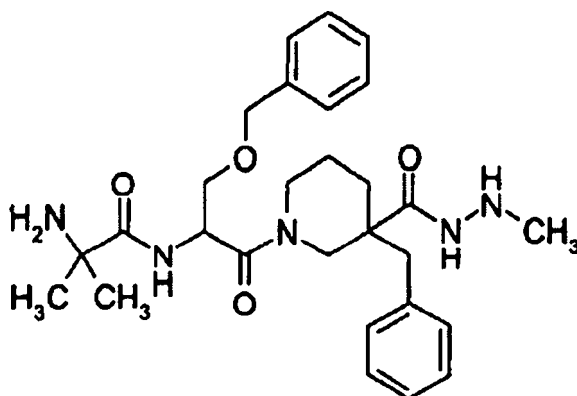
2-Amino-N-{2-[3-bencil-3-(N'-metilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(benciloximetil)-2-oxoetil}-2-metilpropionamida

5

10

15

20



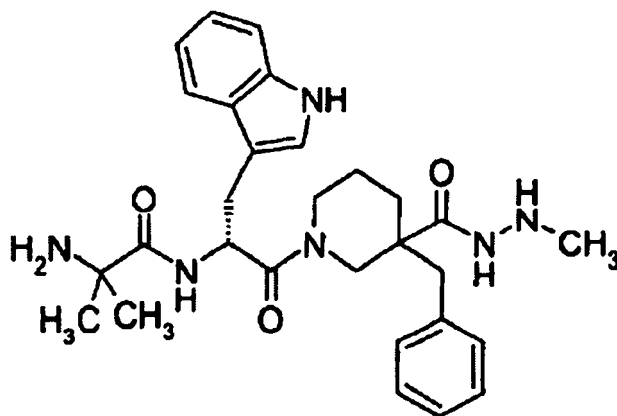
2-Amino-N-[(1R)-2-[3-bencil-3-(N'-metilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida

25

30

35

40



45

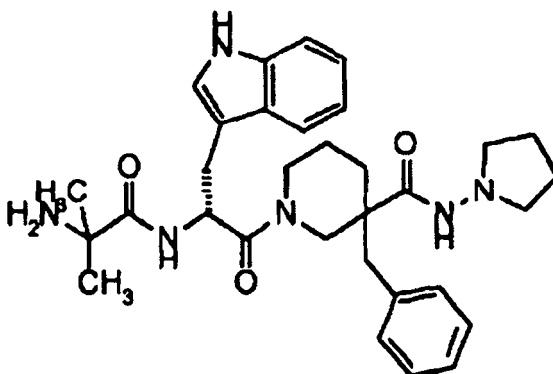
(Pirrolidin-1-il)amida de ácido 1-[(2R)-2-(2-amino-2-metilpropionilamino)-3-(1-H-indol-3-il)propionil]-3-bencilpiperidina-3-carboxílico

50

55

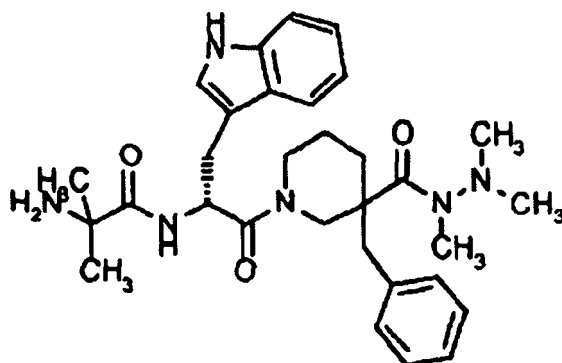
60

65



ES 2 331 102 T3

2-Amino-N-{(1R)-2-[3-bencil-3-(N,N',N'-trimetilhidracinocarbonil)piperidin-1-il]-1-((1H-indol-3-il)metil)-2-oxoetil}-2-metilpropionamida



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Composición farmacéutica comprendiendo, como sustancia activa, un compuesto según la reivindicación 1 junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para la preparación de un medicamento para estimular la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria de un mamífero.