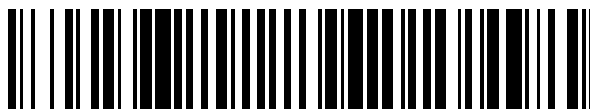


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 509**

51 Int. Cl.:

C40B 30/04	(2006.01)	C07H 15/12	(2006.01)
C07H 7/02	(2006.01)	C40B 50/14	(2006.01)
C40B 20/06	(2006.01)	C07D 309/10	(2006.01)
A61K 31/7052	(2006.01)	C07H 15/18	(2006.01)
C07H 15/00	(2006.01)	G01N 33/53	(2006.01)
C40B 40/12	(2006.01)	C07D 309/14	(2006.01)
A61P 5/02	(2006.01)	C07H 15/26	(2006.01)
C07H 15/04	(2006.01)	C07H 7/00	(2006.01)
C40B 50/08	(2006.01)	C07K 14/655	(2006.01)
C07B 61/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2006 E 06790302 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1934388**

54 Título: **Método de diseño de fármacos**

30 Prioridad:

04.10.2005 AU 2005905465 P

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

10.04.2013

73 Titular/es:

**ALCHEMIA LTD (100.0%)
3 Hi Tech Court, Eight Mile Plains
Brisbane, QLD 4113, AU**

72 Inventor/es:

**TOMETZKI, GERALD B.;
MEUTERMANS, WIM y
ZUEGG, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 400 509 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

Método de diseño de fármacos

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un método de identificación de compuestos biológicamente activos, bibliotecas de compuestos.

10 Antecedentes

A menudo se describen moléculas pequeñas implicadas en interacciones moleculares con una diana terapéutica, ya sea una enzima o un receptor, en cuanto a elementos de unión o grupos farmacóforos que interaccionan directamente con la diana, y componentes no de unión que forman el entramado de la molécula bioactiva. En el caso de sustratos o ligandos peptídicos por ejemplo, habitualmente varias cadenas laterales de aminoácidos forman interacciones directas con su receptor o enzima, mientras que los pliegues específicos de la estructura principal peptídica (y otros residuos de aminoácido) proporcionan la estructura o armazón que controla el posicionamiento relativo de estas cadenas laterales. En otras palabras, la estructura tridimensional del péptido sirve para presentar cadenas laterales específicas en el modo requerido adecuado para la unión a una diana terapéutica. El problema es que tales modelos no permiten una rápida identificación de candidatos a fármacos debido a la necesidad de sintetizar una cantidad enorme de compuestos para identificar posibles compuestos activos.

Un grupo farmacóforo en el contexto de estas bibliotecas es un grupo anexo o sustituyente, o parte del mismo, que confiere actividad farmacológica a la molécula.

Podría considerarse que la diversidad molecular consiste en diversidad en combinaciones de grupos farmacóforos (diversidad en sustituyentes) y diversidad en el modo en el que estos grupos farmacóforos se presentan (diversidad en la forma). Se dice que las bibliotecas de compuestos en las que o bien la diversidad de sustituyentes, o bien la diversidad de forma, o ambos de estos parámetros varían sistemáticamente exploran la diversidad molecular.

Los armazones de hidrato de carbono proporcionan una oportunidad única para crear bibliotecas de moléculas estructuralmente diversas, variando los grupos farmacóforos, el armazón y las posiciones de unión de los grupos farmacóforos de una manera sistemática. Tales bibliotecas de diversidad permiten la rápida identificación de componentes mínimos o fragmentos que contienen al menos dos grupos farmacóforos requeridos para una interacción con una diana biológica. Estos fragmentos pueden optimizarse adicionalmente para proporcionar potentes moléculas para el diseño de fármacos. Por tanto, estos tipos de bibliotecas de hidrato de carbono proporcionan una excelente base para explorar la diversidad molecular.

En solicitudes anteriores (documentos WO2004014929, WO2003082846 y WO2004032940) se ha demostrado que podían sintetizarse matrices de compuestos novedosos de una manera combinatoria. Las bibliotecas de moléculas descritas en estas invenciones se sintetizaron de una manera tal que la posición, orientación y características químicas de grupos farmacóforos alrededor de una gama de armazones químicos podían modificarse y/o controlarse. Estas solicitudes demuestran la síntesis y actividad biológica de varias entidades químicas nuevas.

Muchas estrategias de descubrimiento de fármacos fallan debido a la falta de conocimiento de la conformación bioactiva de, o la incapacidad para imitar satisfactoriamente la conformación bioactiva del ligando natural para un receptor. Las bibliotecas de compuestos de la presente invención permiten la "exploración" sistemática del espacio conformacional para identificar la conformación bioactiva de la diana.

Le *et al.* (Drug Discovery Today, 8, 701-709, 2003) dan a conocer el uso de bibliotecas de compuestos como armazón para la identificación de sustancias biológicamente activas.

Normalmente en la técnica anterior se generan bibliotecas basadas en diversidad molecular de manera aleatoria en vez de sistemática. Este tipo de enfoque aleatorio requiere que se incluya un gran número de compuestos en la biblioteca para explorar la diversidad molecular. Además, este enfoque también puede dar como resultado huecos en el modelo debido a que no se accede eficazmente a todo el espacio molecular disponible.

Por tanto, uno de los problemas en la técnica anterior es la necesidad de sintetizar una enorme cantidad de compuestos para identificar posibles compuestos activos. Se han hecho intentos de desarrollar peptidomiméticos usando armazones de azúcar por Sofia *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003) 13, 2185-2189). Sofia describe la síntesis de armazones de monosacáridos, que contienen específicamente un grupo ácido carboxílico, un grupo amino (N₃) enmascarado y un grupo hidroxilo como puntos de sustitución en el armazón, estando convertidos los dos grupos hidroxilo restantes en sus metil éteres. Sofia enseña un subconjunto específico de armazones no abarcado por la presente invención y no contempla métodos para simplificar la optimización de grupos farmacóforos.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de proporcionar un método de exploración eficaz de bibliotecas diseñadas

a partir de compuestos con una gama más amplia de grupos farmacóforos diferentes.

La presente invención se refiere a un método de diseño de fármacos utilizando bibliotecas de exploración iterativas, que da como resultado una identificación sorprendentemente eficaz de candidatos a fármacos, partiendo de un número seleccionado de farmacóforos (por ejemplo, dos) en la primera biblioteca y diseñando posteriormente bibliotecas con farmacóforos adicionales basándose en la información de SAR de la primera biblioteca.

La invención puede proporcionar un nuevo método para la rápida identificación de moléculas activas.

En una realización, y para demostrar la versatilidad de la invención, se eligió uno de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) como diana: el receptor de somatostatina (receptor de SST). El tetradecapéptido somatostatina se distribuye ampliamente en el sistema endocrino y exocrino, en el que tiene un papel esencial en la regulación de la secreción de hormonas [1-3]. Hasta la fecha, se han identificado cinco subtipos diferentes (SST1-5), que se expresan en razones variables por todos los diferentes tejidos en el cuerpo. También se expresan receptores de somatostatina en tumores y análogos peptídicos de somatostatina que afectan principalmente a SST5, tales como ocreotida, lanreotida, vapreotida y seglitida [4-7] tienen efectos antiproliferativos. Se usan clínicamente para el tratamiento de tumores intestinales, pancreáticos e hipofisarios que producen hormonas. SST5 también está implicado en la angiogénesis, lo que abre la posibilidad de desarrollar fármacos antiangiogénicos que actúan sobre el receptor SST5, por ejemplo para el uso en oncología. La "secuencia núcleo" en la somatostatina responsable de su actividad biológica es Phe-Trp-Lys (FWK), que representa un motivo de dos grupos aromáticos y una carga positiva, que se encuentra en casi todos los compuestos activos de receptores de SST.

Se entenderá claramente que, si se hace referencia a una publicación de la técnica anterior en el presente documento, esta referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general común en la técnica en Australia o en cualquier otro país.

Sumario de la invención

En una forma, la invención proporciona un método de identificación de compuestos biológicamente activos que comprende:

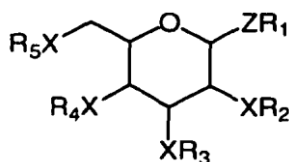
(a) diseñar una primera biblioteca de compuestos de fórmula 1 para explorar la diversidad molecular teniendo cada compuesto de la biblioteca al menos dos grupos farmacóforos R₁ a R₅ tal como se define a continuación y teniendo cada compuesto de la biblioteca el mismo número de grupos farmacóforos;

(b) someter a ensayo la primera biblioteca de compuestos en uno o más ensayo(s) biológico(s);

(c) identificar combinaciones de grupos farmacóforos asociadas con miembros activos de dicha primera biblioteca y

(d) diseñar una segunda biblioteca conteniendo cada compuesto de la segunda biblioteca una combinación de grupos farmacóforos activos identificados en la etapa (c) y uno o más grupos farmacóforos adicionales con respecto a la primera biblioteca;

de manera que el/cada componente de la primera y segunda biblioteca es un compuesto de fórmula 1:



Fórmula I

en la que el anillo puede ser de cualquier configuración;

Z es azufre, oxígeno, CH₂, C(O), C(O)NR^A, NH, NR^A o hidrógeno, en el caso en el que Z es hidrógeno entonces R₁ no está presente, R^A se selecciona del conjunto definido por R₁ a R₅, o en la que Z y R₁ forman juntos un heterociclo,

X es oxígeno o nitrógeno, siempre que al menos un X de la fórmula I sea nitrógeno, X también puede combinarse independientemente con uno de R₁ a R₅ para formar una azida,

R₁ a R₅ se seleccionan independientemente de los siguientes grupos no farmacóforos H, metilo y acetilo, y se seleccionan independientemente grupos farmacóforos R₁ a R₅ del grupo que incluye pero no se limita a acilo o alquilo C₂ a C₂₀ excluyendo acetilo; heteroalquilo, alquinilo, alquenilo C₂ a C₂₀; heteroarilalquilo, arilalquilo, heteroarilo o arilo C₅ a C₂₀, que está sustituido opcionalmente, y puede ser ramificado o lineal, o

en la que X y el correspondiente resto R, R₂ a R₅ respectivamente, se combinan para formar un heterociclo.

En otra forma, la invención comprende compuestos biológicamente activos cuando se identifican por el método descrito anteriormente.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho método en el que, en la primera biblioteca, tres de los sustituyentes R₁-R₅ son grupos no farmacóforos y se seleccionan de hidrógeno o metilo o acetilo.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que, en la primera biblioteca, dos de los sustituyentes R₁-R₅ son grupos no farmacóforos y se seleccionan de hidrógeno o metilo o acetilo.

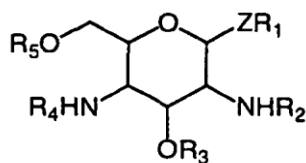
En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que Z es azufre u oxígeno.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que al menos uno de los grupos farmacóforos se selecciona de arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o acilo.

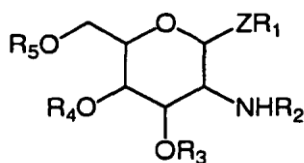
En una realización preferida, la invención se refiere a una biblioteca de compuestos seleccionados de compuestos de fórmula 1 en los que, en la primera biblioteca, tres de los grupos no farmacóforos R₁-R₅ son hidrógeno o metilo o acetilo cuando se usan según dicho primer método.

En una realización preferida, la invención se refiere a una biblioteca de compuestos seleccionados de compuestos de fórmula 1 en los que, en la segunda biblioteca, dos de los grupos no farmacóforos R₁-R₅ son hidrógeno o metilo o acetilo cuando se usan según dicho primer método.

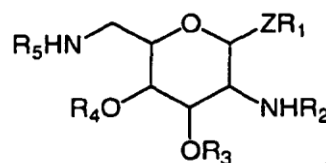
En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que el/cada componente de la biblioteca es un compuesto seleccionado de la fórmula 2 o la fórmula 3 o la fórmula 4



Fórmula 2



Fórmula 3



Fórmula 4

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que el/cada componente de la biblioteca es un compuesto seleccionado de la fórmula 2 o la fórmula 3 o la fórmula 4 y en el que el/cada compuesto es de la configuración gluco o galacto o alo.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que el/cada componente de la biblioteca es un compuesto seleccionado de la fórmula 2 o la fórmula 3 o la fórmula 4 en el que el/cada compuesto es de la configuración galacto.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que el/cada componente de la biblioteca es un compuesto seleccionado de la fórmula 2 o la fórmula 3 o la fórmula 4 y en el que el/cada compuesto es de la configuración gluco.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que el/cada componente de la biblioteca es un compuesto seleccionado de la fórmula 2 o la fórmula 3 o la fórmula 4 y en el que el/cada compuesto es de la configuración alo.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que el diseño de la biblioteca comprende modelado molecular para evaluar la diversidad molecular.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que los sustituyentes opcionales R₁ a R₅ incluyen OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoilo, ariloxilo, amidina, guanidinos, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida, sulfato, sulfonamida, fosfato, fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxilo, aminoarilo, aminoheteroarilo, tioalquilo, tioarilo o tiorheteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo.

El término "alquilo" usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como "alquilo opcionalmente sustituido",

- “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, “arilalquilo” o “heteroarilalquilo”, indica alquilo cíclico, ramificado o de cadena lineal, preferiblemente cicloalquilo o alquilo C1-20. Los ejemplos de alquilo ramificado o de cadena lineal incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, isoamilo, sec-amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, heptilo, 5-metilhexilo, 1-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, octilo, 6-metilheptilo, 1-metilheptilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, 1,2,3,4,5,6 ó 7-metiloctilo, 1,2,3,4 ó 5-etilheptilo, 1,2 ó 3-propilhexilo, decilo, 1,2,3,4,5,6,7 u 8-metilnonilo, 1,2,3,4,5 ó 6-etiloctilo, 1,2,3 ó 4-propilheptilo, undecilo, 1,2,3,4,5,6,7,8 ó 9-metildecilo, 1,2,3,4,5,6 ó 7-etilnonilo, 1,2,3,4 ó 5-propiloctilo, 1,2 ó 3-butilheptilo, 1-pentilhexilo, dodecilo, 1,2,3,4,5,6,7,8,9 ó 10-metilundecilo, 1,2,3,4,5,6,7 u 8-etildecilo, 1,2,3,4,5 ó 6-propilnonilo, 1,2,3 ó 4-butiloctilo, 1-2-pentilheptilo y similares. Los ejemplos de alquilo cíclico incluyen grupos alquilo mono o policíclico tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares.
- El término “alquilenio” usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “alquilenio opcionalmente sustituido” indica los mismos grupos que “alquilo” definido anteriormente excepto que se ha eliminado un hidrógeno adicional para formar un radical divalente. Debe entenderse que el sustituyente opcional puede estar unido a o formar parte de la cadena de alquilenio.
- El término “alquenilo” usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “alquenilo opcionalmente sustituido” indica grupos formados a partir de alquenos cíclicos, ramificados o de cadena lineal incluyendo grupos cicloalquilo o alquilo etilénicamente mono, di o poliinsaturados tal como se definió anteriormente, preferiblemente alquenilo C2-6. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, 1-metilvinilo, butenilo, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, ciclopentenilo, 1-metil-ciclopentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, ciclohexenilo, 1-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, ciclooctenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 3-decenilo, 1,3-butadienilo, 1,4-pentadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo y 1,3,5,7-ciclooctatetraenilo.
- El término “alquinilo” usado o bien solo o bien en palabras compuestas, tales como “alquinilo opcionalmente sustituido” indica grupos formados a partir de alquinos mono o policíclicos, ramificados o de cadena lineal, preferiblemente alquinilo C2-6.
- Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, 1-propinilo, 1 y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 10-undecinilo, 4-etil-1-octin-3-ilo, 7-dodecinilo, 9-dodecinilo, 10-dodecinilo, 3-metil-1-dodecin-3-ilo, 2-tridecinilo, 11-tridecinilo, 3-tetradecinilo, 7-hexadecinilo, 3-octadecinilo y similares.
- El término “alcoxilo” usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “alcoxilo opcionalmente sustituido” indica alcoxilo ramificado o de cadena lineal, preferiblemente alcoxilo C1-7. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo y los diferentes isómeros de butoxilo.
- El término “ariloxilo” usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “ariloxilo opcionalmente sustituido” indica heteroarilalcoxilo o arilalcoxilo heteroaromático, aromático, preferiblemente ariloxilo C6-13. Los ejemplos de ariloxilo incluyen fenoxilo, benciloxilo, 1-naftiloxilo y 2-naftiloxilo.
- El término “acilo” usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “acilo opcionalmente sustituido” o “heteroarilacilo” indica carbamoilo, grupo acilo alifático y grupo acilo que contiene un anillo aromático, que se denomina acilo aromático o un anillo heterocíclico que se denomina acilo heterocíclico. Los ejemplos de acilo incluyen carbamoilo; alcanoilo ramificado o de cadena lineal tal como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo e icosanoilo; alcoxicarbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo y heptiloxicarbonilo; cicloalquilcarbonilo tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo; alquilsulfonilo tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo; alcoxisulfonilo tal como metoxisulfonilo y etoxisulfonilo; aroilo tal como benzoilo, toluoilo y naftoilo; aralcanoilo tal como fenilalcanoilo (por ejemplo fenilacetilo, fenilpropanoilo, fenilbutanoilo, fenilisobutilo, fenilpentanoilo y fenilhexanoilo) y naftilalcanoilo (por ejemplo naftilacetilo, naftilpropanoilo y naftilbutanoilo); aralquenoilo tal como fenilalquenoilo (por ejemplo fenilpropenoilo, fenilbutenoilo, fenilmacetilo, fenilmetacrililo, fenilpentenoilo y fenilhexenoilo) y naftilalquenoilo (por ejemplo naftilpropenoilo, naftilbutenoilo y naftilpentenoilo); aralcoxicarbonilo tal como fenilalcoxicarbonilo (por ejemplo bencilcoxicarbonilo); ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo y naftiloxicarbonilo; ariloxialcanoilo tal como fenoxiacetilo y fenoxipropionilo; arilcarbamoilo tal como fenilcarbamoilo; ariltiocarbamoilo tal como feniltiocarbamoilo; arilgloxiloilo tal como fenilgloxiloilo y naftilgloxiloilo; arilsulfonilo tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo; carbonilo heterocíclico; alcanoilo heterocíclico tal como tienilacetilo, tienilpropanoilo, tienilbutanoilo, tienilpentanoilo, tienilhexanoilo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo y tetrazolilacetilo; alquenoilo heterocíclico tal como propenoilo heterocíclico, butenoilo heterocíclico, pentenoilo heterocíclico y hexenoilo heterocíclico; y glixiloilo heterocíclico tal como tiazolilglixiloilo y tienilglixiloilo.

El término “arilo” usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “arilo opcionalmente sustituido”, “arilalquilo” o “heteroarilo” indica residuos individuales, polinucleares, conjugados y condensados de hidrocarburos aromáticos o sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, fenoxifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno, fenantrenilo, fluorenilo, pirenilo, indenilo, azuleno, crisenilo, piridilo, 4-fenilpiridilo, 3-fenilpiridilo, tienilo, furilo, pirrilo, pirrolilo, furanilo, imadazolilo, pirrolidinilo, piridinilo, piperidinilo, indolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, purinilo, quinazolinilo, fenazinilo, acridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y similares. Preferiblemente, el sistema de anillos heterocíclicos aromáticos contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que contiene hasta 9 átomos de carbono en el anillo.

El término “heterociclo” usado o bien solo o bien en palabras compuestas como “heterociclo opcionalmente sustituido” indica grupos heterociclilo monocíclicos o policíclicos que contienen al menos un átomo de heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los grupos heterociclilo adecuados incluyen grupos heterocíclicos que contienen N, tales como, grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo; grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidina o piperazinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, tales como, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo o tetrazolopiridazinilo; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, tal como, piranilo o furilo; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre, tal como, tienilo; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, oxazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, morfolinilo; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, benzoxazolilo o benzoxadiazolilo; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, tiazolilo o tiadiazolilo; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, benzotiazolilo o benzotiadiazolilo.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que se sintetizan los compuestos.

En una realización preferida, la invención se refiere a dicho primer método en el que los ensayos biológicos se seleccionan de la clase de ligandos peptídicos de GPCR.

En otro aspecto, la invención proporciona un método según la fórmula 1 en el que al menos un X es nitrógeno, y dicho X se combina con el correspondiente R₂-R₅ para formar un heterociclo. La síntesis de los componentes heterocíclicos de la presente invención se da a conocer en el documento WO 2004/022572.

En una realización preferida, la invención proporciona un método según la fórmula 1 en el que X y R₂ se combinan para formar un heterociclo.

En una realización preferida, la invención proporciona un método según la fórmula 1 en el que el heterociclo es heteroarilo, incluyendo triazoles, bencimidazoles, bencimidazolona, bencimidazoltiona, imidazol, hidantoína, tiohidantoína y purina.

Descripción detallada de la invención

Las realizaciones de la invención se describirán con referencia a los siguientes ejemplos. Cuando sea apropiado, se usan las siguientes abreviaturas.

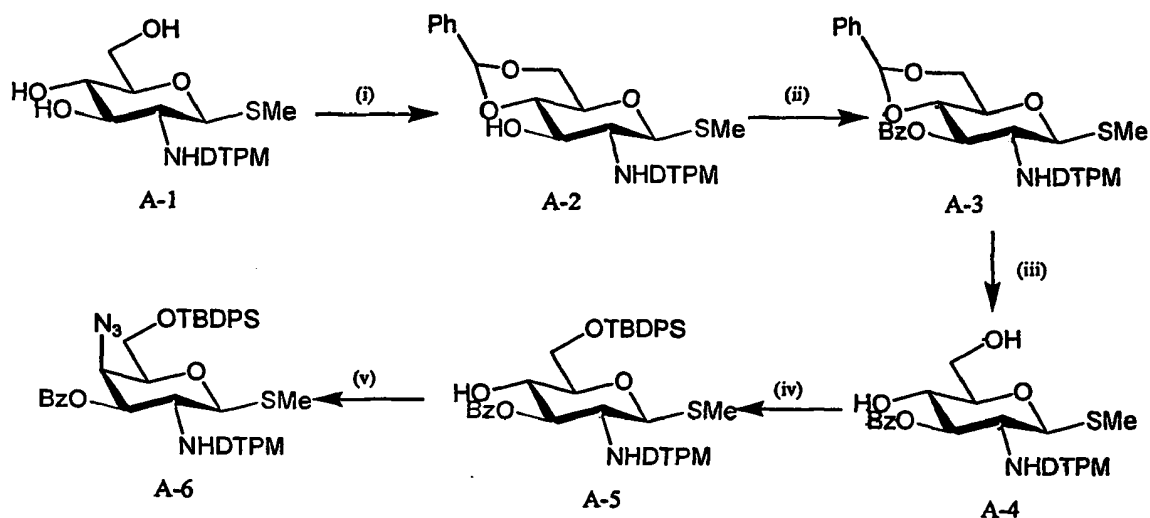
Ac	Acetilo
DTPM	Barbiturato de 5-acil-1,3-dimetilo
Ph	Fenilo
TBDMS	t-Butildimetilsililo
TBDPS	t-Butildifenilsililo
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo

	Me	Metilo
	DCE	1,2-Dicloroetano
5	DCM	Diclorometano, cloruro de metileno
	Tf	Trifluorometanosulfonilo
	Ts	4-Metilfenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo
10	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMAP	N,N-Dimetilaminopiridina
15	α,α -DMT	α,α -Dimetoxitolueno, benzaldehído dimetilacetal
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DTT	Ditiotreitol
20	DMTST	Trifluoro-metanosulfonato de dimetil(metiltio)sulfonio
	TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio

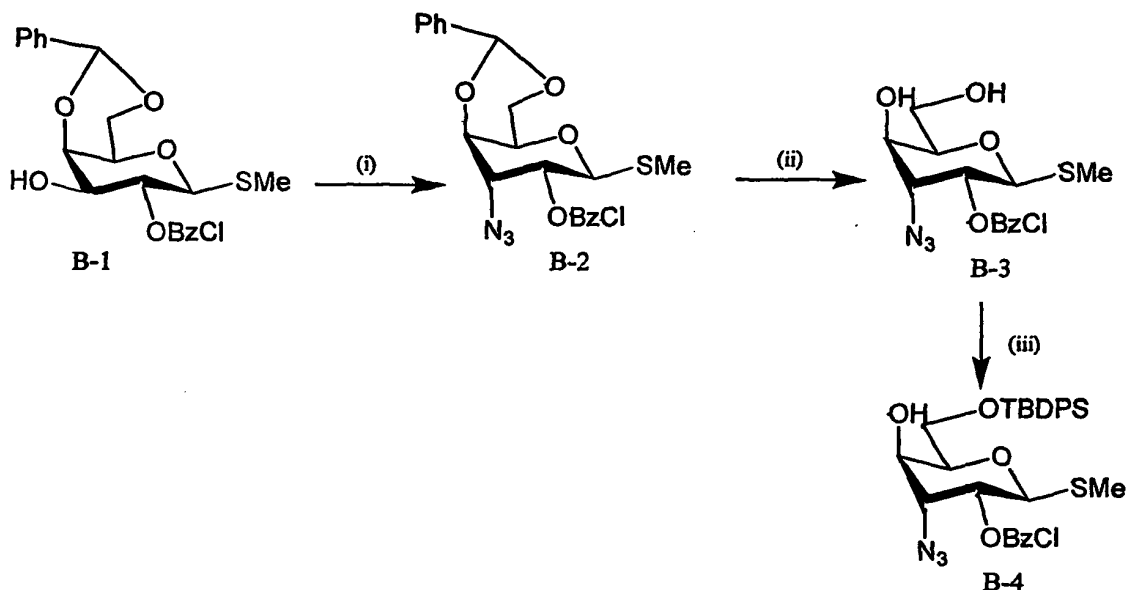
25 Parte A: Preparación de bloques de construcción:

Con el fin de posibilitar completamente la invención, se describen a continuación métodos para la preparación de ciertos bloques de construcción usados en la preparación de los compuestos de la invención. Los bloques de construcción descritos son adecuados para síntesis tanto en fase de disolución como sólida de los compuestos de la invención.

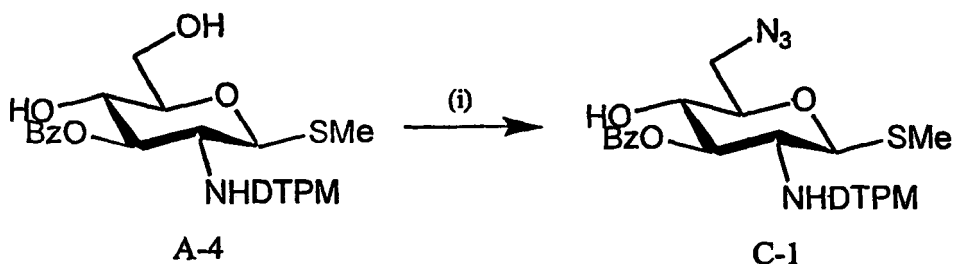
Ejemplo A: Síntesis de un bloque de construcción de galactopiranosido que contiene 2,4-dinitrógeno



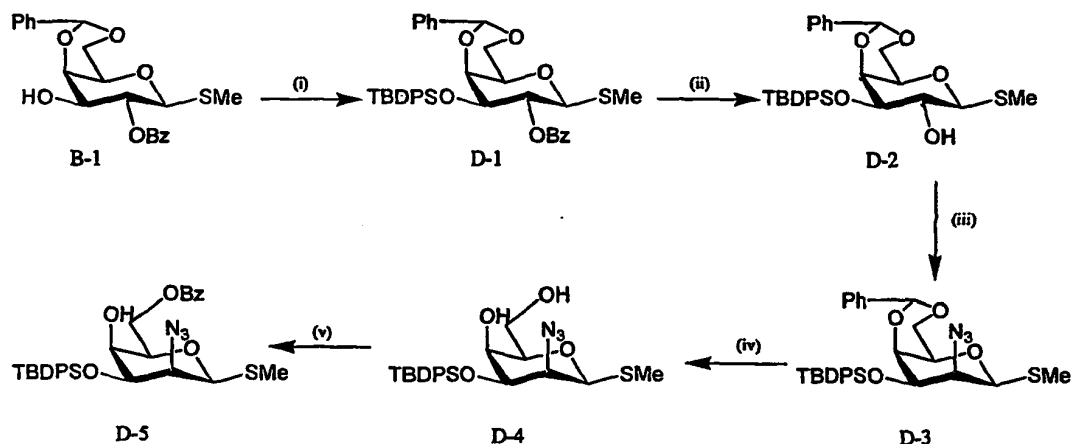
Condiciones: (i) α,α -dimetoxitolueno (α,α -DMT), ácido p-toluenosulfónico (TsOH), acetonitrilo (MeCN), 76°C, 85%; (ii) cloruro de benzoílo (BzCl), trietilamina; DCM, 99%; (iii) metanol (MeOH)/MeCN/agua, TsOH, 75°C, 98%; (iv) cloruro de t-butildifenilsililo (TBDPS-Cl), imidazol, piridina, 120°C, 99%; (v) TiF_2O , piridina, DCM, 0°C, 100%; (b) NaN_3 , DMF, 16 h, TA, 99%.

Ejemplo B: Síntesis de un bloque de construcción de glucopiranosido que contiene 3-nitrógeno

Condiciones: (i) (a) anhídrido trifluorometanosulfónico (Trf_2O), piridina, -20°C , diclorometano (DCM), 1 hora, 100%,
 5 (b) azida sódica (NaN_3), N,N-dimetilformamida (DMF), 50°C , 5 horas, cuantitativo; (ii) TsOH , $\text{MeCN}/\text{MeOH}/\text{agua}$ (12:3:1), 90°C , 6 horas, 88% (iii) TBDPSCl , DMAP, piridina, 120°C , 12 horas, 93%

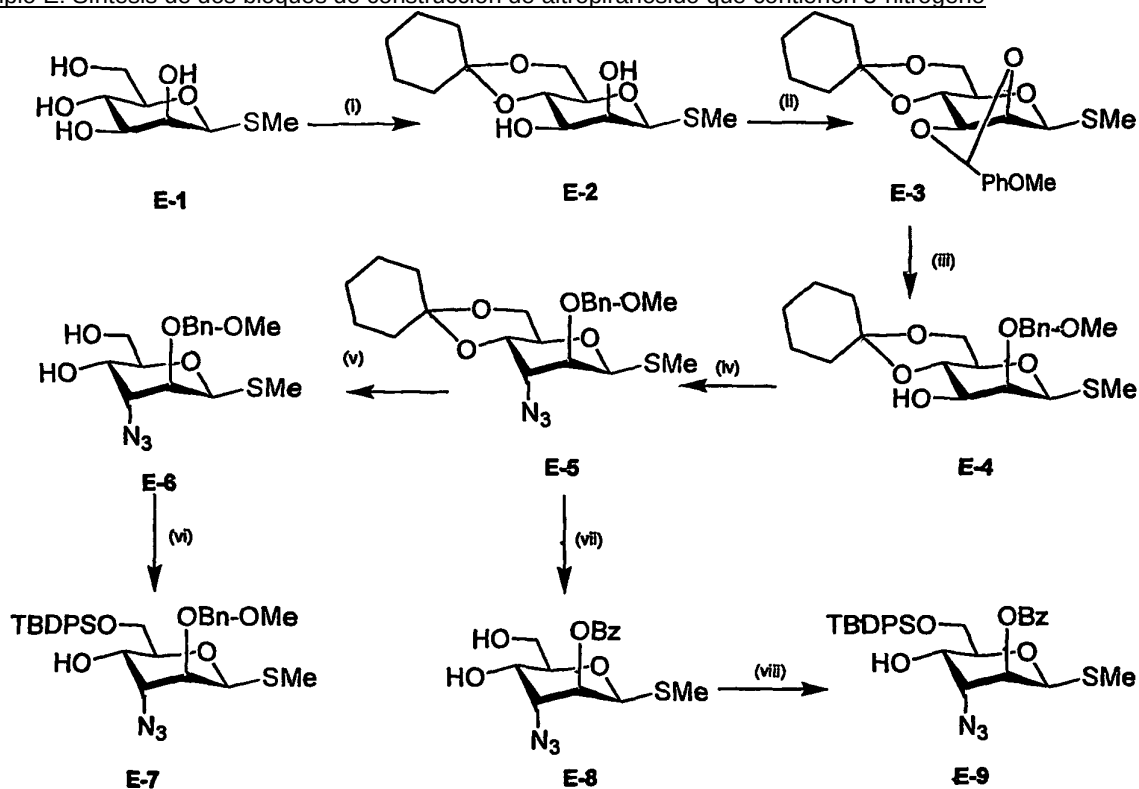
Ejemplo C: Síntesis de un bloque de construcción de glucopiranosido sustituido con 2,6-dinitrógeno

Condiciones: (i) (a) cloruro de tosilo, piridina, TA, 24 horas, 33% (b) NaN_3 , DMF, TA, 168 horas.

Ejemplo D: Síntesis de un bloque de construcción de talopiranosido que contiene 2-nitrógeno

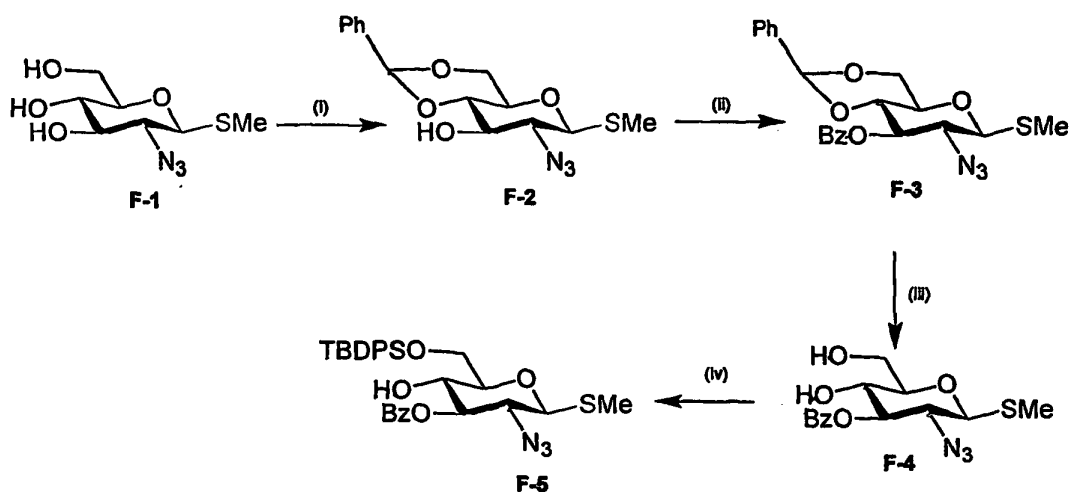
Condiciones: (i) TBDPSCl , imidazol, 1,2-DCE, reflujo; (ii) NaOMe/MeOH ; (iii) (a) Trf_2O , piridina, -20°C , DCM, 1 hora,
 15 (b) NaN_3 , DMF, 50°C , 5 horas; (iv) TsOH , $\text{MeCN}/\text{MeOH}/\text{agua}$, (v) cloruro de benzoilo, DMAP, 1,2-DCE, -20°C .

Ejemplo E: Síntesis de dos bloques de construcción de altropiranósido que contienen 3-nitrógeno

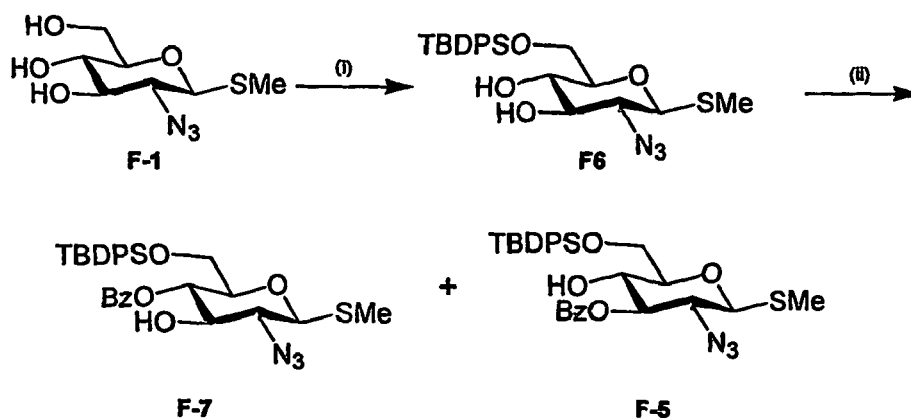


Condiciones: (i) ciclohexanona dimetilacetal, TsOH, MeCN; (ii) p-metoxibenzaldehído dimetilacetal, TsOH, MeCN; (iii) DIBAL, -78°C , dietil éter; (iv) (a) TiF_2O , piridina, -20°C , DCM, 1 hora, (b) NaN_3 , DMF, 50°C , 5 horas; (v) TsOH, MeCN/MeOH/agua; (vi) TBDPSCI, MAP, 1,2-DCE; (vii) (a) CAN, (b) BzCl , DMAP, 1,2-DCE, (c) TsOH, MeCN/MeOH/agua; (viii) TBDPSCI, DMAP, 1,2-DCE.

Ejemplo F: Síntesis de un bloque de construcción de glucopiranósido que contiene 2-nitrógeno



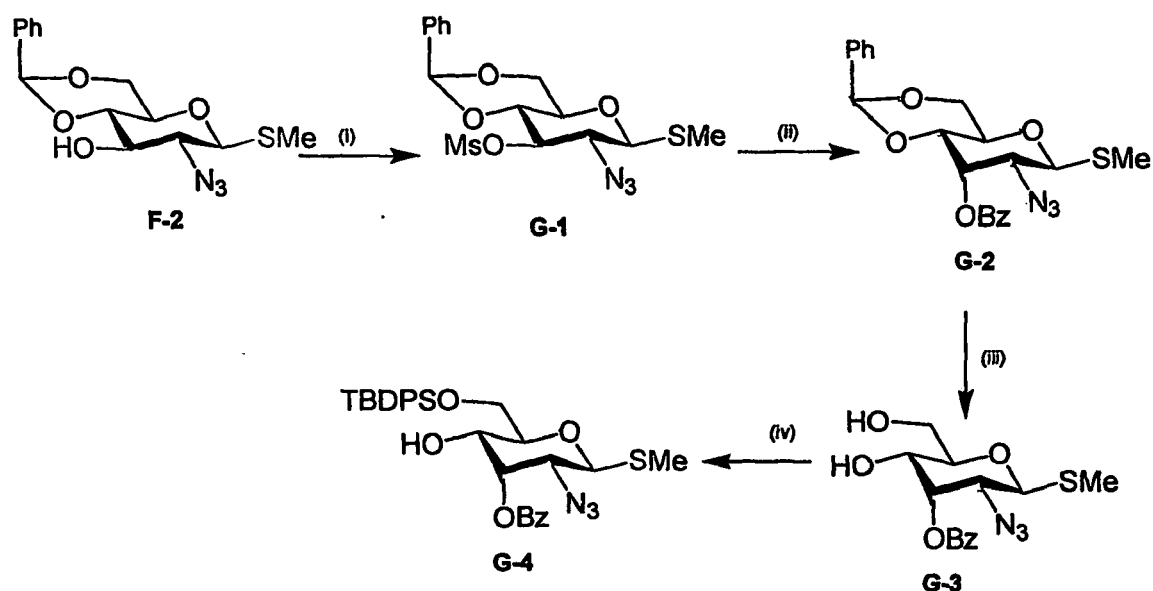
Condiciones: (i) α,α -DMT, TsOH, MeCN; (ii) 1,2-DCE, BzCl , DMAP; (iii) TsOH, MeOH/MeCN; (iv) TBDPS-Cl, DMAP, 1,2-DCE.



Condiciones: (i) TBDPSCI, DMAP, piridina, 120°C, 0,5 horas, 81%; (ii) a. (Bu)₂SnO, MeOH; b. Cloruro de benzoílo, TA, 24 horas;

5

Ejemplo G: Síntesis de un bloque de construcción de alopiranósido que contiene 2-nitrógeno



10 Condiciones: (i) DCM/piridina, MsCl, DMAP, 0°C; (ii) benzoato de sodio, dimetilsulfóxido (DMSO), 140°C; (iii) TsOH, MeOH/MeCN/agua, (iv) TBDPS-Cl, imidazol, DCM, 1 hora, reflujo.

La síntesis de bibliotecas de fase sólida de azúcares se ilustra en el esquema 1.

15 Las condiciones de reacción son tal como sigue:

(A) Síntesis del compuesto 2P: R₁=R₂=OMe;

20 i) 2-naftalenometanol, DMTST, DCM; ii) resina TCA-Wang, BF₃·Et₂O, DCM; iii) NaOMe, metanol; iv) a. KOtBu, DMF; b. MeI, DMF; v) HF 'esponja de protones', AcOH, DMF, 65°C; vi) a. KOtBu, DMF; b. MeI, DMF; vii) 1,4-ditio-DL-treitol, KOtBu, DMF; viii) HBTU, Fmoc-β-Ala-OH, DIPEA, DMF; ix) piperidina/DMF (1/4); x) TFA, Et₃SiH, DCM

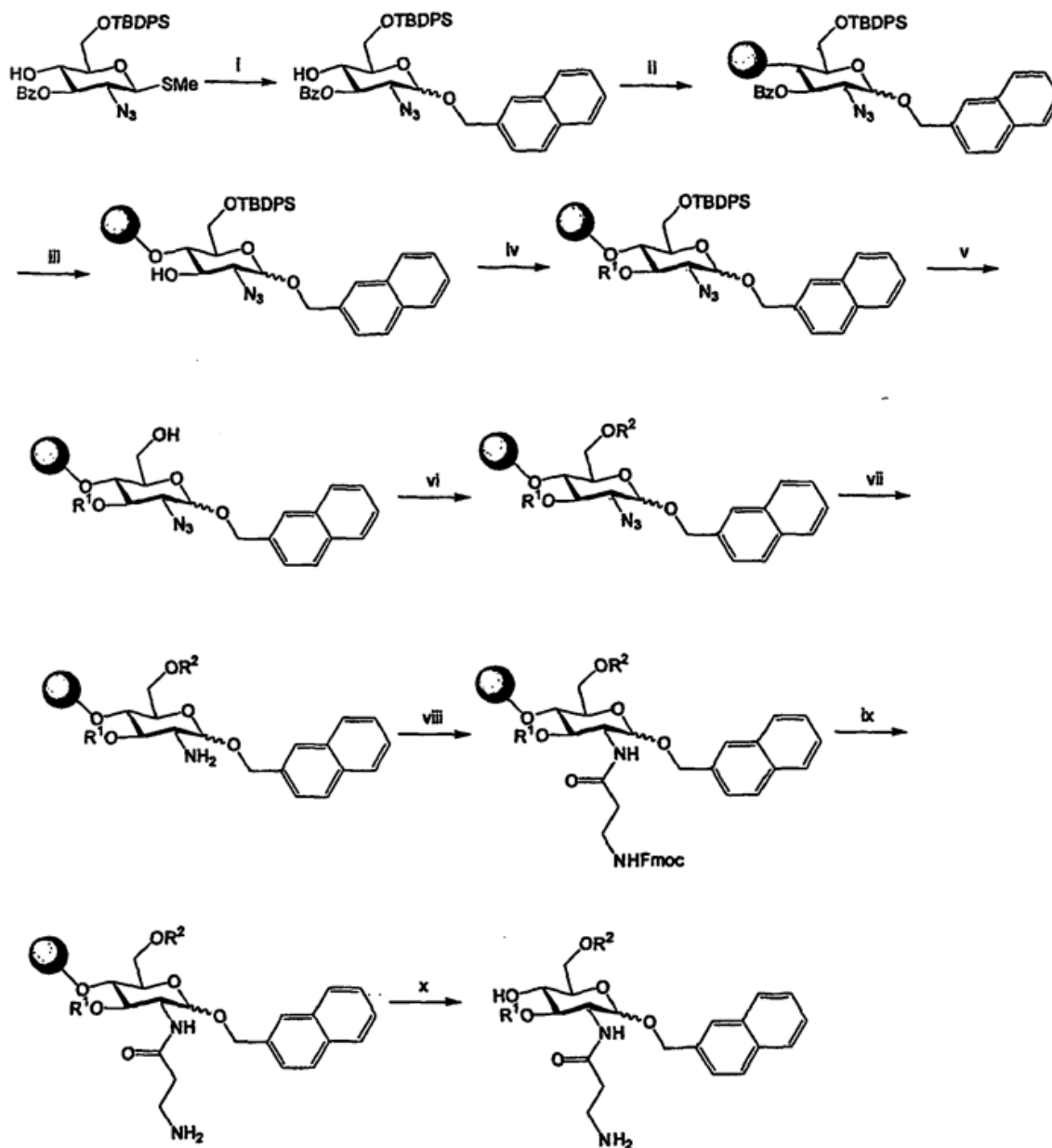
(B) Síntesis del compuesto 3P: R₁=metil-2-naftilo, R₂=OMe;

25 i) 2-naftalenometanol, DMTST, DCM; ii) resina TCA-Wang, BF₃·Et₂O, DCM; iii) NaOMe, metanol; iv) a. KOtBu, DMF; b. 2-bromometil-naftaleno, DMF; v) HF 'esponja de protones', AcOH, DMF, 65°C; vi) a. KOtBu, DMF; b. MeI, DMF; vii) 1,4-ditio-DL-treitol, KOtBu, DMF; viii) HBTU, Fmoc-β-Ala-OH, DIPEA, DMF; ix) piperidina/DMF (1/4); x) TFA, Et₃SiH, DCM

30 (C) Síntesis del compuesto 4P: R₁=metil-2-naftilo, R₂=4-clorobencilo

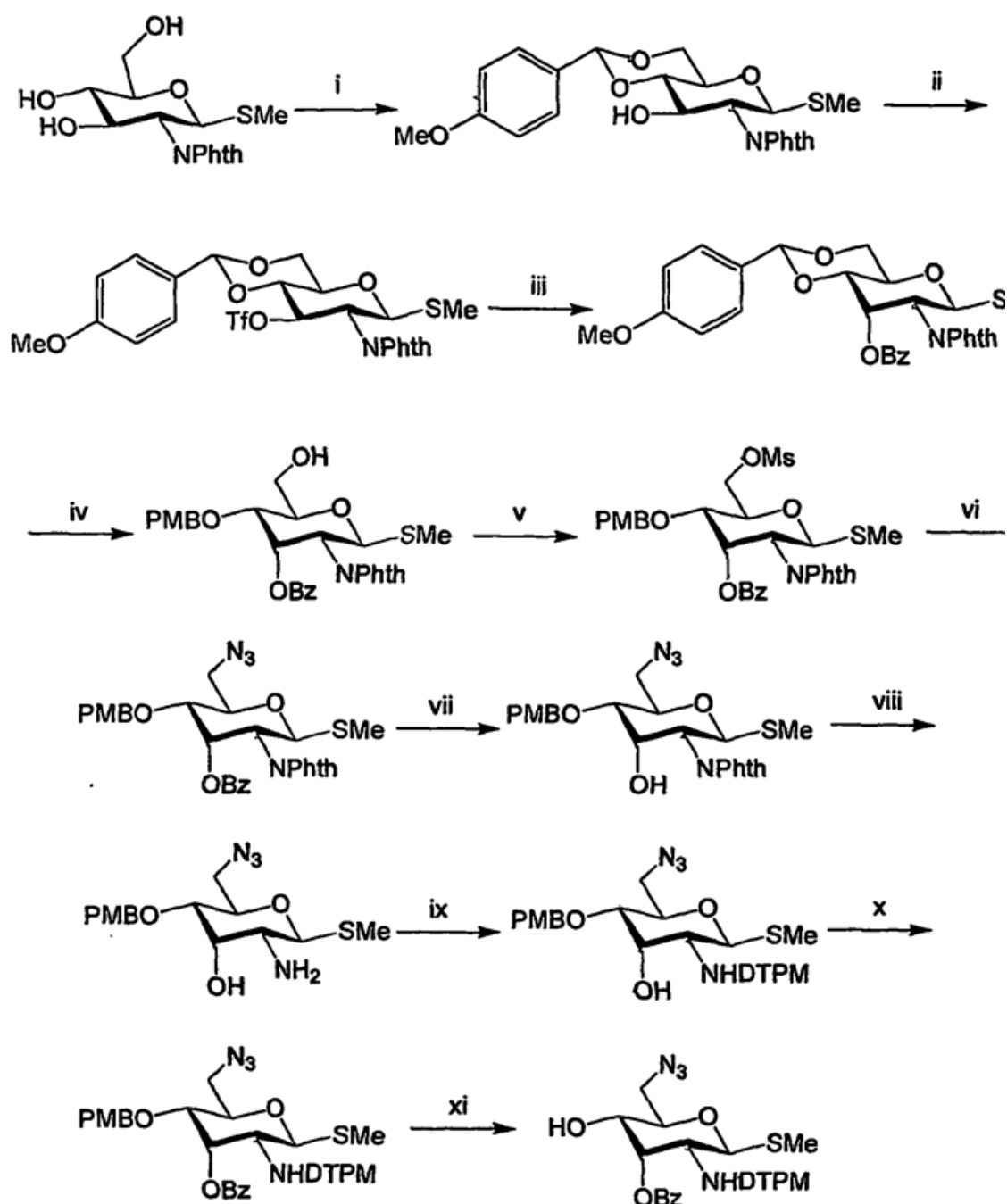
i) 2-naftalenometanol, DMTST, DCM; ii) resina TCA-Wang, BF₃·Et₂O, DCM; iii) NaOMe, metanol; iv) a. KOtBu, DMF;

b. 2-bromometil-naftaleno, DMF; v) HF 'esponja de protones', AcOH, DMF, 65°C; vi) a. KOtBu, DMF; bromuro de clorobencilo, DMF; vii) 1,4-ditio-DL-treitol, KOtBu, DMF; viii) HBTU, Fmoc-β-Ala-OH, DIPEA, DMF; ix) piperidina/DMF (1/4); x) TFA, Et₃SiH, DCM



5

Esquema 1: Síntesis de bibliotecas de fase sólida de azúcares



Esquema 2: Síntesis de bloque de construcción de alosa 2,6; un ejemplo de síntesis de compuestos de tipo 2P, 3P y 4P.

5 La síntesis del bloque de construcción de alosa 2,6N se ilustra en el esquema 2. Las condiciones de reacción son tal como sigue:

10 i) p-metoxibenzaldehído dimetilacetal, ácido canforsulfónico, N,N-dimetilformamida (DMF); ii) Tf_2O , piridina, diclorometano (DCM); iii) benzoato de tetrabutilamonio, DMF, 55°C; iv) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, Bu_2BOTf , DCM; v) cloruro de metanosulfonilo, piridina, DCM; vi) azida sódica, DMF, 85°C; vii) metanolato de sodio (NaOMe), metanol; viii) n-butanol, etilendiamina, reflujo; ix) reactivo de DTPM, metanol; x) anhídrido benzoico, piridina; xi) ácido trifluoroacético, trietilsilano, DCM

15 Diseño de bibliotecas:

El diseño de las bibliotecas se basa en la presentación de una carga positiva y un número variable de sustituyentes

aromáticos en diferentes disposiciones espaciales en un almacén de monosacáridos. Partiendo de una carga positiva y un grupo aromático expuestos en el almacén núcleo, se elaboraron compuestos activos a partir de esta primera biblioteca mediante variación adicional y adición de más sustituyentes aromáticos para identificar rápidamente moléculas altamente activas.

La primera biblioteca de compuestos comprende dos grupos farmacóforos, conocida como biblioteca 2P, en particular, uno que contiene una carga positiva y un grupo aromático. Se diseñó la biblioteca de manera que cada molécula presenta dos grupos farmacóforos en presentación u orientación relativa diferente (por ejemplo, distancia, ángulo relativo, es decir, la posición relativa en el espacio es diferente).

Se identificaron compuestos activos a partir de esta biblioteca y se usó la información de SAR de esta biblioteca para diseñar la posterior biblioteca de compuestos en la que cada compuesto puede incluir tres grupos farmacóforos, conocida como biblioteca 3P. Las bibliotecas posteriores con cuatro grupos farmacóforos se denominan biblioteca 4P, etc.

Se identificaron miembros de actividad significativamente mejorada de la segunda biblioteca y se seleccionaron para el desarrollo de fármacos adicional.

El método de la invención incluye bibliotecas reales y virtuales.

Por tanto, las moléculas según la fórmula 1 son muy adecuadas para generar bibliotecas de exploración iterativas, partiendo de un número seleccionado de farmacóforos (por ejemplo, dos) en la primera biblioteca y diseñando bibliotecas posteriores con farmacóforos adicionales basándose en la información de SAR de la primera biblioteca, ayudando de ese modo en la delineación de farmacóforos.

Se sintetizaron las bibliotecas de compuestos 2P y 3P según los bloques de construcción descritos en los ejemplos A-G.

Se diseñó la biblioteca 2P (tabla 1) para explorar la diversidad molecular para moléculas 2P, que comprenden un grupo aromático y una carga positiva.

Se examinó la biblioteca 2P para determinar la actividad biológica y se proporcionan los resultados en la tabla 1.

De manera similar, se diseñó la biblioteca 3P para explorar la diversidad molecular para moléculas 3P. El diseño de la biblioteca 3P resultó de SAR obtenida de la biblioteca 2P en la tabla 1.

Se examinó la biblioteca 3P para determinar la actividad biológica y se proporcionan los resultados en la tabla 2.

Un análisis visual de los resultados según la tabla 1 (biblioteca 2P) y la tabla 2 (biblioteca 3P) indica que:

1. La sustitución con 1,2-alosa según la fórmula 3 (y almacén C/D) presenta la disposición más activa de moléculas en la biblioteca en la que Z es oxígeno, R₁ es naftilo y R₂ es propilamina o etilamina. Estos compuestos representan las disposiciones más activas de los compuestos en el intervalo de nM bajo, y son candidatos adecuados para el desarrollo de fármacos adicional.

2. R₁ como naftilo es más activo que el correspondiente sustituyente de p-clorobencilo.

3. 1,2-alosa según la fórmula 3 (almacén C/D) es más activa que la correspondiente conformación de 1,2-glucosa (almacén A/B).

4. La sustitución 1,2 según la fórmula 3 (almacén C/D) es más activa que la correspondiente sustitución 2,6 según la fórmula 4 (almacén G)

5. R₂ como propilamina y etilamina son más activas que metilamina en la que Z, R₁ y R₂ son tal como se describieron anteriormente.

6. La sustitución con 2,3-alosa según la fórmula 3 (almacén C/D) presenta las disposiciones más activas en las que R₂ es etilamina, y R₃ es p-clorobencilo en comparación con el correspondiente R₂ como propilamina y etilamina en el que R₃ es sustituyente de p-clorobencilo, y también en el que R₂ es metilamina, etilamina o propilamina y R₃ es naftilo.

7. La sustitución con 2,3-glucosa según la fórmula 3 (almacén A/B) presenta las disposiciones más activas en las que R₂ es propilamina y R₃ es naftilo en comparación con el correspondiente R₂ como metilamina o etilamina, y también en el que R₂ es metilamina, etilamina o propilamina y R₃ es p-clorobencilo.

8. Las sustituciones con 2,4 y 3,4 según la fórmula 3 (almacén G) presentan las disposiciones menos activas.

Parte B: Ensayos biológicos

Ejemplo H. Examen *in vitro* de compuestos frente a los subtipos SSTR-1 a SSTR-5 de somatostatina

5 *Método general*

Se diluyeron preparaciones de membrana con receptor que contenían el receptor clonado deseado (por ejemplo receptor de somatostatina humano clonado del subtipo 5, SSTR5) y ligando radiomarcado a la concentración requerida para las pruebas y según los parámetros específicos asociados con la combinación de receptor-ligando seleccionada, incluyendo $B_{\text{máx.}}$ de receptor, K_d de ligando y cualquier otro parámetro necesario para optimizar las condiciones experimentales. Cuando se sometió a prueba para determinar la actividad de competición con respecto al ligando de referencia, se mezcló el "compuesto" con suspensión de membrana y el ligando de referencia radiomarcado (con o sin un exceso de ligando no marcado con respecto al receptor para la determinación de la unión no específica) y se incubó a la temperatura requerida mediante procedimientos de funcionamiento convencionales internos. Tras la incubación, se detuvo la reacción de unión mediante la adición de tampón de lavado enfriado con hielo y se filtró en filtros apropiados, que entonces se cuentan. Se realizaron análisis de datos y ajuste de la curva con XLfit (IDBS).

Preparación de los compuestos

20 Se prepararon disoluciones 10 mM de los compuestos de prueba en DMSO al 100%. Se usaron ~160 μl para cada dilución (20 μl /pocillo por triplicado).

25 Se preparó una disolución madre de ensayo 1,25 mM preparando una dilución 1:8 de la disolución 10 mM. A 30 μl de la disolución 10 mM se le añadieron 210 μl de H_2O milli-Q. Entonces se preparó una serie de dilución 1:5 en H_2O milli-Q.

	Concentración final en el ensayo de SST4	Concentración final en el ensayo de SST5
A. 240 μl de 1,25 mM	0,25 mM	0,125 mM
B. 48 μl de A + 192 μl de mQ	0,05 mM	0,025 mM
C. 24 μl de B + 192 μl de mQ	0,01 mM	0,005 mM
etc.		

30 Se realizaron ensayos por triplicado a cada concentración dentro de la serie de dilución 1:5: 250 μM , 50 μM , 10 μM , 2 mM, 0,4 μM , 0,08 μM , 0,016 μM , 0,0032 μM , etc. (para el ensayo de SST4) y 125 μM , 10 μM , 2 μM , 1 μM , 0,5 μM , etc. (para el ensayo de SST5).

Ensayo de placa de filtro para el receptor de SST5

35 Se transfectó el receptor de somatostatina SST5 humano en células HEK-293 EBNA. Se suspendieron membranas en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, EGTA 1 mM, MgCl_2 5 mM, sacarosa al 10%, pH 7,5). La concentración del receptor ($B_{\text{máx.}}$) era 0,57 pmol/mg de proteína, K_d para la unión de [^{125}I]SST-14 0,31 nM, volumen de 0,4 ml por vial (400 microensayos/vial) y concentración de proteína de 1,03 mg/ml.

40 Tras descongelar rápidamente la preparación de receptor congelada, se diluyeron los receptores con tampón de unión, se homogeneizaron y se mantuvieron en hielo.

45 1. Usar placas de filtro de fibra de vidrio Multiscreen (Millipore, n.º de cat. MAFCNOB10) recubiertas previamente con PEI al 0,5% durante ~ 2 h a 4°C. Antes de usar añadir 200 μl /pocillo de tampón de ensayo y filtrar usando el sistema de separación Multiscreen.

50 2. Incubar 5,5 μg de membranas (40 μl de una dilución 1:40), tampón y [^{125}I]SST-14 (4 nM, -80000 cpm, 2000 Ci/mmol) en un volumen total de 200 μl durante 60 min. a 25°C. Calcular CI50 para SST-14 (una versión truncada del ligando natural SST-28) (Auspep, n.º de cat. 2076) y SST-28 (Auspep, n.º de cat. 1638). Preparar diluciones en serie (1:5) de compuestos, tal como se describió anteriormente y en lugar de añadir SST-14 en el pocillo, añadir 20 μl de compuestos (tabla 3).

3. Filtrar usando el sistema de separación Multiscreen con 5 x 0,2 ml de tampón de ensayo enfriado con hielo.

55 4. Retirar el tubo de drenaje de plástico y secar la placa en horno durante 1 h a 40°C.

5. Sellar con cinta el fondo de la placa.

6. Añadir 50 μl /pocillo de reactivo de centelleo (Supermix, Wallac, n.º de cat. 1200-439).

7. Sellar y contar en el instrumento BJET, programa 2.

Tabla 3

Volumen (ul)	UT	UNE	Pruebas de compuestos
Membranas (5,5 µg/pocillo)	40	40	40
Marcador radiomarcado (~80000 cpm, ~4 nM)	40	40	40
Ligando no marcado mQH ₂ O	-	20	-
Compuestos	20	-	-
Tampón de ensayo	100	100	100
Volumen total (µl)	200	200	200

UT: unión total

UNE: Unión no específica

Parte C: Métodos experimentales generales

Ejemplo 1: Método de HPLC para compuestos en las tablas 1 y 2

Se realizó la separación por HPLC de los compuestos en las tablas 1 y 2 con el método A o método B tal como se muestra a continuación.

Método A

Columna: Agilent SB Zorbax C18 4,6x50 mm (5 µm, 80 Å)

Fase móvil de CL:

5% de MeCN acuoso/1 min.

100% de MeCN/7 -12 min.

Método B

Columna: Agilent SB Zorbax C18 4,6x50 mm (5 µm, 80 Å)

Fase móvil de CL:

5% de MeCN ac./1 min.

30% de MeCN ac./3 min.

40% de MeCN ac./12 min.

100% de MeCN/13-15 min.

Clave para los bloques de construcción para las tablas 1 y 2

Tabla 1: * % de unión de radioligando de SST5 desplazada a la conc. (µM) para la biblioteca 2P de compuestos

Tabla 2: * % de unión de radioligando de SST5 desplazada a la conc. (µM) para la biblioteca 3P de compuestos; R₄ = X30; los compuestos 60-63, 119 y 156-159 son compuestos comparativos de la biblioteca 2P

“++”: % de unión de radioligando de SST5 desplazada a la conc. (µM) >60%

“+”: % de unión de radioligando de SST5 desplazada a la conc. (µM) 60>+>40%

“-”: % de unión de radioligando de SST5 desplazada a la conc (µM) -<40%

En blanco: no determinado

TR: tiempo de retención/minutos

M+H: masa iónica +1

5 Tabla 1: Actividad biológica de la biblioteca 2P de ejemplo

ID de objeto	Armazón	R1	R2	R3	R4	R5	Conc. 500	Conc. 250	Conc. 50*	TR	M+H
1	E	-	X15	X2	X30	X24				3,24	449,58
2	A	X7	X20	X24	X30	X24				3,4	383,46
3	A	X7	X15	X24	X30	X24				3,42	397,48
4	E	-	X20	X2	X30	X24				3,49	435,55
5	A	X2	X20	X24	X30	X24	++	+	-	3,88	419,21
6	A	X2	X15	X24	X30	X24	++	+	-	3,93	433,23
7	E	-	X19	X24	X30	X3	-	-	-	3,42	405,12
8	E	-	X19	X24	X30	X2	++	+	-	3,81	421,17
9	E	-	X19	X3	X30	X24	-	-	-	3,62	405,12
10	E	-	X19	X2	X30	X24	-	-	-	4,03	421,17
11	A	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3,39	389,14
12	A	X2	X19	X24	X30	X24	-	-	-	4,08	405,19
13	B	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3,4	389,14
14	B	X2	XX19	X24	X30	X24	-	-	-	3,68	405,19
15	E	-	X20	X24	X30	X3	-	-	-	3,25	419,13
16	E	-	X20	X24	X30	X2	+	-	-	3,59	435,19
17	E	-	X20	X3	X30	X24	-	-	-	3,68	419,13
18	E	-	X20	X2	X30	X24	-	-	-	4,06	435,19
19	A	X3	X20	X24	X30	X24	++	-	-	3,56	403,16
20	B	X3	X20	X24	X30	X24	+	-	-	3,37	403,16
21	B	X2	X20	X24	X30	X24	++	+	-	3,7	419,21
22	E	-	X15	X24	X30	X3	-	-	-	3,22	433,15
23	E	-	X15	X24	X30	X2	+	-	-	3,59	449,2
24	E	-	X15	X3	X30	X24	-	-	-	3,7	433,15
25	E	-	X15	X2	X30	X24	+	-	-	4,06	449,2
26	E	X3	X15	X24	X30	X24	++	-	-	3,57	417,17
27	B	X3	X15	X24	X30	X24	-	-	-	3,4	417,17
28	B	X2	X15	X24	X30	X24	++	-	-	3,68	433,23
29	F	-	X19	X24	X30	X3	-	-	-	3,55	405,12
30	F	-	X19	X24	X30	X2	+	-	-	3,84	421,17
31	F	-	X19	X3	X30	X24	+	-	-	3,75	405,12
32	F	-	X19	X2	X30	X24	-	-	-	4,05	421,17
33	C	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3,38	389,14
34	C	X2	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3,72	405,19

ES 2 400 509 T3

35	D	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3,41	389,14
36	D	X2	X19	X24	X30	X24	+	-	-	3,77	405,19
37	F	-	X20	X3	X30	X24	-	-	-	3,76	419,13
38	C	X3	x20	X24	X30	X24	++	+	-	3,33	403,16
39	D	X3	X20	X24	X30	X24	++	-	-	3,44	403,16
40	D	X2	X20	X24	X30	X24	++	++	-	3,8	419,21
41	F	-	X15	X24	X30	X3	-	-	-	3,51	433,15
42	F	-	X15	X24	X30	X2	+	-	-	3,81	449,2
43	F	-	X15	X3	X30	X24	-	-	-	3,66	433,15
44	D	X3	X15	X24	X30	X24	++	-	-	3,51	417,17
45	D	X2	X15	X24	X30	X24	++	+	-	3,86	433,23
46	G	-	X24	X3	X19	X30	-	-	-	3,31	386,14
47	G	-	X19	X2	X24	X30	-	-	-	3,27	402,2
48	G	-	X19	X24	X8	X30	-	-	-	2,48	352,18
49	G	-	X2	X24	X19	X30	-	-	-	3,64	388,18
50	G	-	X8	X24	X19	X30	-	-	-	2,61	352,18
51	G	-	X24	X3	X20	X30	-	-	-	3,08	400,16
52	G	-	X2	X24	X20	X30	-	-	-	3,46	402,2
53	G	-	X8	X24	X20	X30	-	-	-	2,73	366,2
54	G	-	X24	X3	X15	X30	-	-	-	3,27	414,11
55	G	-	X2	X24	X15	X30	-	-	-	3,79	416,21
56	G	-	X8	X24	X15	X30	-	-	-	2,78	380,21
57	F	-	X20	X2	X30	X24	-	-	-	4,01	435,19
58	F	-	X15	X2	X30	X24	-	-	-	4,08	449,2
59	C	X2	X20	X24	X30	X24	++	++	+	3,74	419,21

Tabla 2: Actividad biológica de la biblioteca 3P de ejemplo

ID de objeto	Armazón	R1	R2	R3	R5	Conc. 500	Conc. 250	Conc. 50	Conc. 10	conc. 1,0	Conc. 0,5	Conc. 0,25	Conc. 0,10	Conc. 0,001*	TR	M+H
60	A	X2	X20	X24	X24	++	+	-							3,88	419,21
61	B	X2	X20	X24	X24	++	+	-							3,7	419,21
62	D	X2	X20	X24	X24	++	+	-							3,8	419,21
63	C	X2	X20	X24	X24	++	+	+							3,72	419,21
64	C y D	X2	X20	X8	X24		+		++	++			+	-	4,98	
65	C y D	X2	X20	X8	X24				++						4,98	
66	C y D	X2	X20	X3	X24				++	++			-	-	5,25	
67	C y D	X2	X20	X3	X24				++						5,25	
68	C y D	X2	X20	X1	X24				++	++		-	-	-	5,49	
69	C y D	X2	X20	X2	X24				++	++			++	+	5,23	
70	C y D	X2	X20	X3	X2					+		-			5,85	
71	C y D	X2	X20	X3	X8					++		-			5,61	
72	C y D	X2	X20	X3	X3					++		-			5,51	
73	C y D	X2	X20	X2	X2					+		-			5,95	
74	C y D	X2	X20	X2	X8					++		-			5,45	
75	C y D	X2	X20	X2	X3					++		-			6,46	
76	C y D	X2	X20	X8	X2					++		-			5,7	
77	C y D	X2	X20	X8	X8					++		-			5,01	
78	C y D	X2	X20	X8	X3					++		+			5,37	
79	B	X2	X20	X2	X2					++		-			10,31	
80	A	X2	X20	X2	X2					++		-			10,88	
81	B	X2	X20	X2	X8					++		-			8,02	
82	A	X2	X20	X2	X8					++		+			8,68	

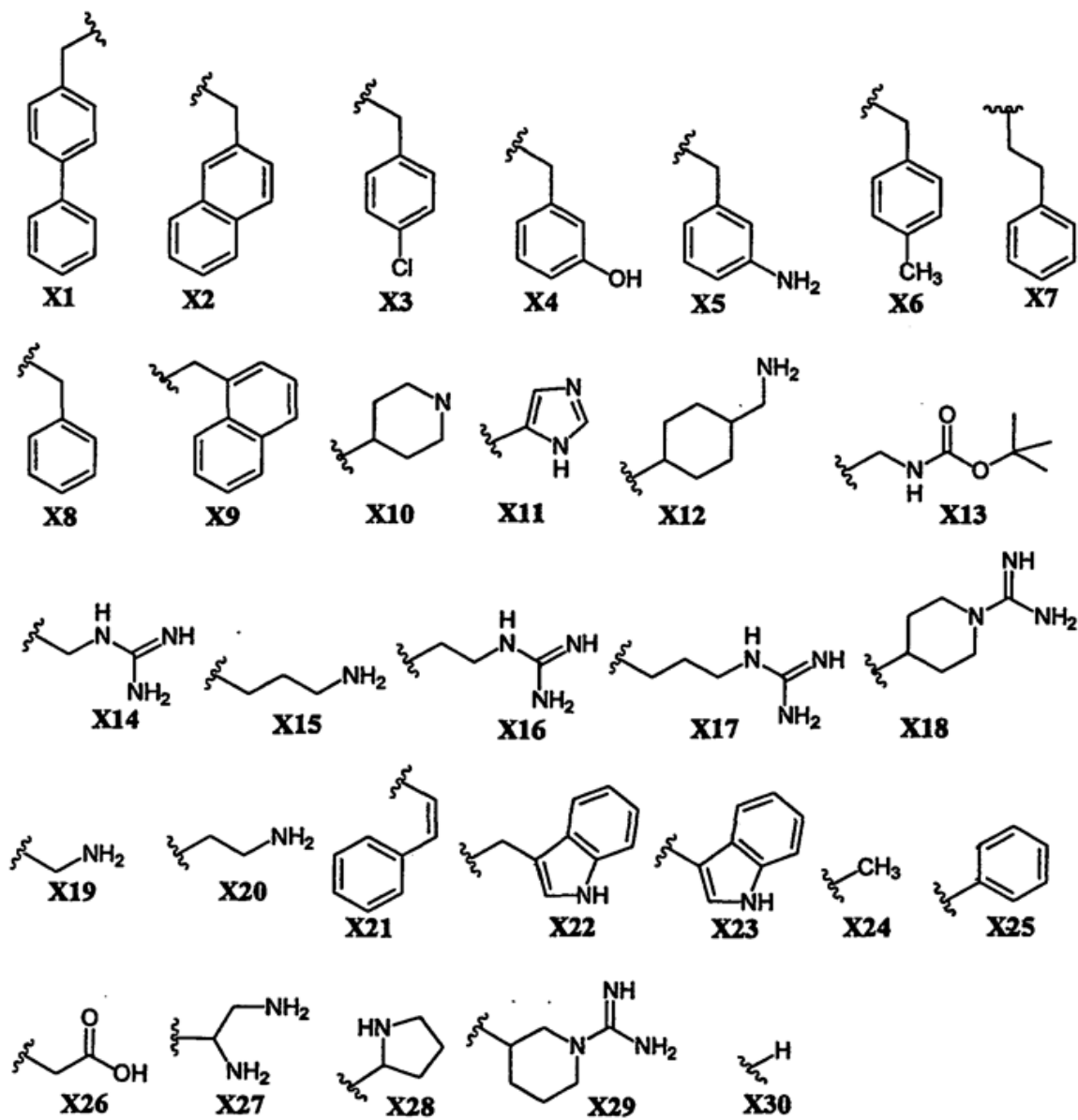
[illegible]

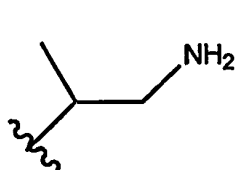
[illegible]

[illegible]

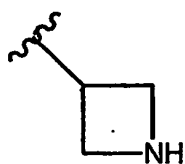
[illegible]

Figura 1: Ramas laterales para las tablas 1 y 2

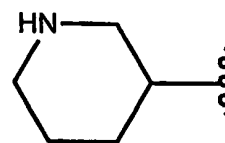




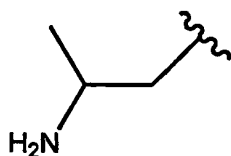
X31



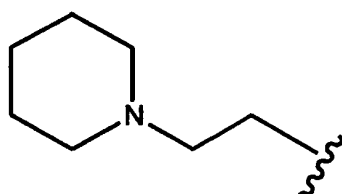
X33



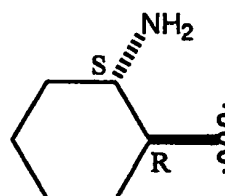
X35



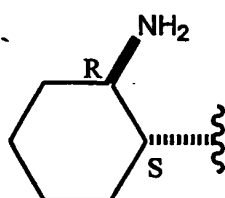
X32



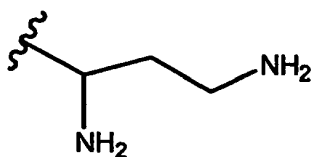
X34



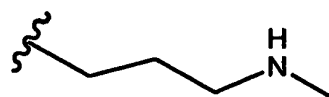
X36



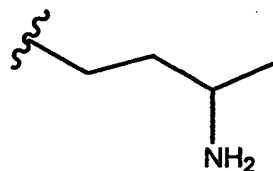
X37



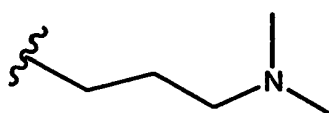
X38



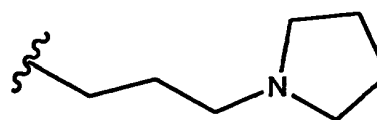
X39



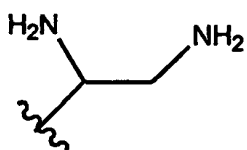
X40



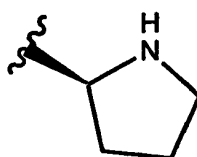
X41



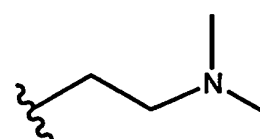
X42



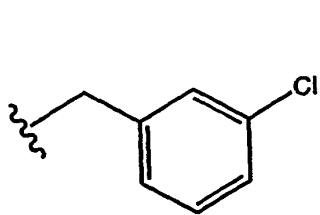
X43



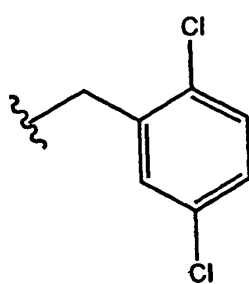
X44



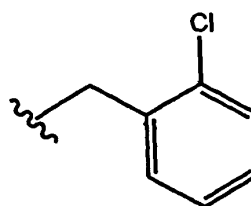
X45



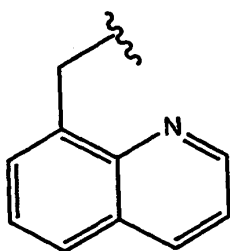
X46



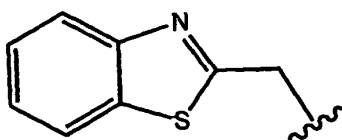
X47



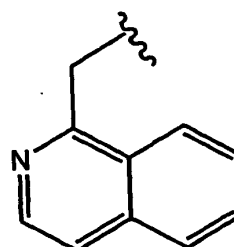
X48



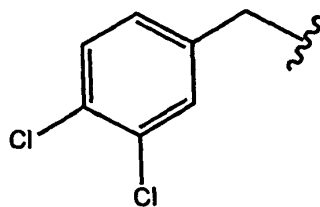
X49



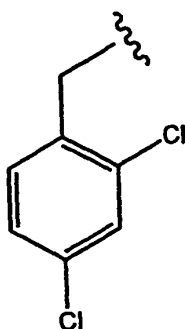
X50



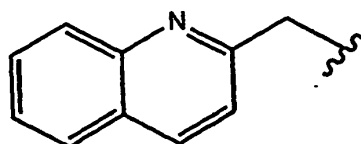
X51



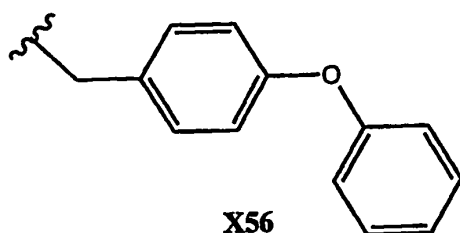
X52



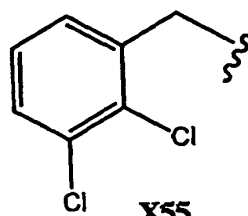
X53



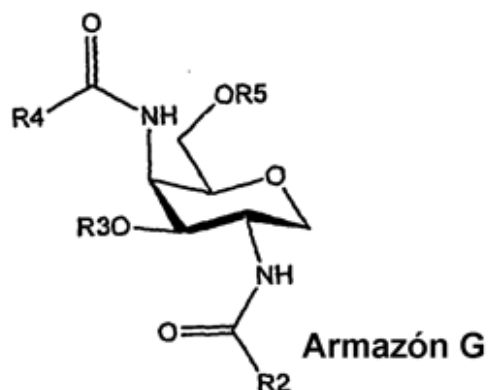
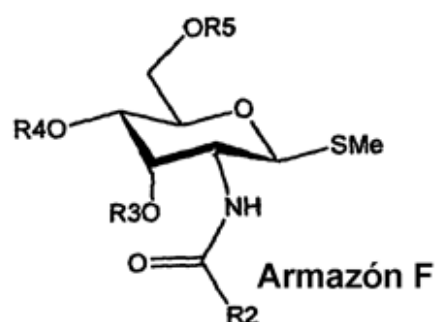
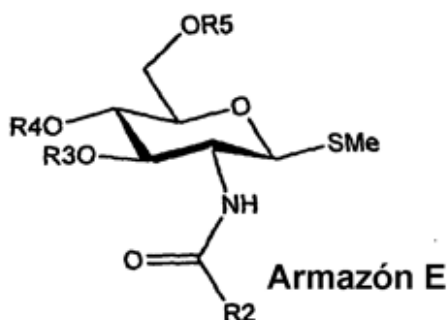
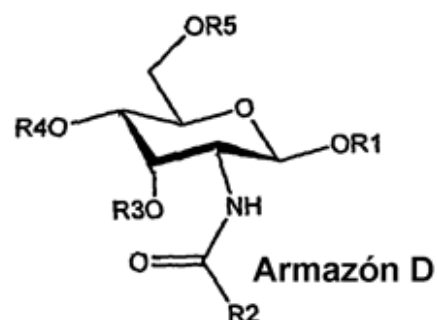
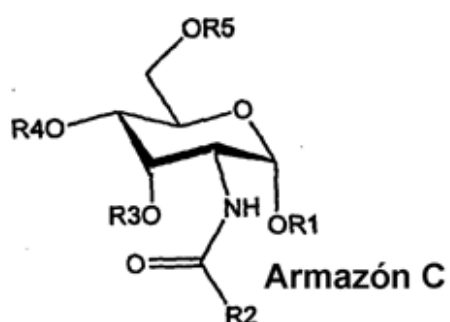
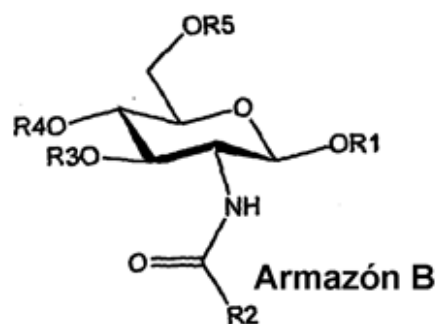
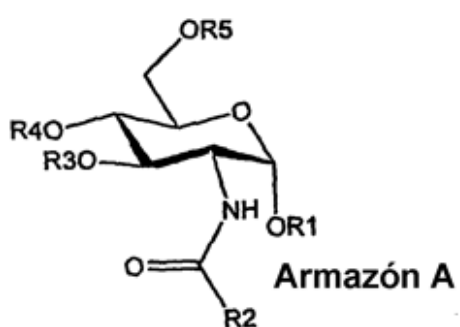
X54



X56



X55



5 Durante toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones (si están presentes), a menos que el contexto requiera lo contrario, el término “comprenden”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que se aplican a la inclusión del número entero o grupo de números enteros establecidos pero sin la exclusión de ningún otro número entero o grupo de números enteros.

10 Durante toda la memoria descriptiva y reivindicaciones (si están presentes), a menos que el contexto requiera lo contrario, el término “sustancialmente” o “aproximadamente” se entenderá que no se limita al valor para el intervalo calificado por los términos.

Debe apreciarse que pueden realizarse diversos otros cambios y modificaciones a cualquier realización descrita.

Bibliografía

- 5 [1] Patel, Y.C. (1999) Somatostatin and its receptor family. *Front. Neuroendocr.* 20, 157-198
- [2] Csaba, Z. y Dournaud, P. (2001) Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides* 35, 1-23
- 10 [3] T Reisine, T. (1995) Somatostatin receptors; *Am. J. Pysiol. (Gastrointest. Liver Physiol.* 32) 269, G813-G820
- [4] Bauer, W. *et al.* (1982) SMS201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci.* 31, 1133-1140
- 15 [5] Lamberts, S.W.J. *et al.* (1996) Drug therapy: Octreotide. *N. Eng. J. Med.* 334, 246-254
- [6] Robinson, C. y Castaner, J. (1994) Lanreotide acetate. *Drugs Future* 19, 992-999
- [7] Reisine, T. y Bell. G.I. (1995) Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr. Rev.* 16, 427-442 [8] Le *et al.* (*Drug Discovery Today*, 2003, 8, págs. 701-709

REIVINDICACIONES

1. Método de identificación de compuestos biológicamente activos que comprende:

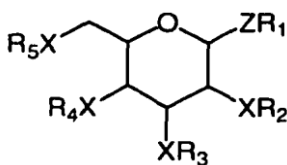
(a) diseñar una primera biblioteca de compuestos de fórmula 1 para explorar la diversidad molecular teniendo cada compuesto de la biblioteca al menos dos grupos farmacóforos R₁ a R₅ tal como se define a continuación y teniendo cada compuesto de la biblioteca el mismo número de grupos farmacóforos;

(b) someter a ensayo la primera biblioteca de compuestos en uno o más ensayo(s) biológico(s);

(c) identificar combinaciones de grupos farmacóforos asociadas con miembros activos de dicha primera biblioteca; y

(d) diseñar una segunda biblioteca conteniendo cada compuesto de la segunda biblioteca una combinación de grupos farmacóforos activos identificada en la etapa (c) y uno o más grupos farmacóforos adicionales con respecto a la primera biblioteca;

de manera que el/cada componente de la primera y segunda biblioteca es un compuesto de fórmula 1:



Fórmula I

en la que el anillo puede ser de cualquier configuración;

Z es azufre, oxígeno, CH₂, C(O), C(O)NR^A, NH, NR^A o hidrógeno, en el caso en el que Z es hidrógeno entonces R₁ no está presente, R^A se selecciona del conjunto definido por R₁ a R₅,

o en la que Z y R₁ forman juntos un heterociclo,

X es oxígeno o nitrógeno, siempre que al menos un X de la fórmula I sea nitrógeno, X también puede combinarse independientemente con uno de R₁ a R₅ para formar un azida,

R₁ a R₅ se seleccionan independientemente de los siguientes grupos no farmacóforos H, metilo y acetilo, y se seleccionan independientemente grupos farmacóforos R₁ a R₅ del grupo que incluye pero no se limita a acilo o alquilo C₂ a C₂₀ excluyendo acetilo; heteroalquilo, alquinilo, alquenilo C₂ a C₂₀; heteroarilalquilo, arilalquilo, heteroarilo o arilo C₅ a C₂₀, que está sustituido opcionalmente, y puede ser ramificado o lineal, o en la que X y el correspondiente resto R, R₂ a R₅ respectivamente, se combinan para formar un heterociclo.

2. Método según la reivindicación 1, en el que en la primera biblioteca, tres de los sustituyentes R₁-R₅ son grupos no farmacóforos y se seleccionan de hidrógeno o metilo o acetilo.

3. Método según la reivindicación 1, en el que en la primera biblioteca, dos de los sustituyentes R₁-R₅ son grupos no farmacóforos y se seleccionan de hidrógeno o metilo o acetilo.

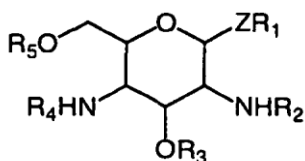
4. Método según la reivindicación 1, en el que Z es azufre u oxígeno.

5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que al menos uno de los grupos farmacóforos se selecciona de arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o acilo.

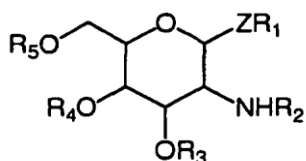
6. Biblioteca de compuestos seleccionados de compuestos de fórmula 1 cuando se usan según la reivindicación 2.

7. Biblioteca de compuestos seleccionados de compuestos de fórmula 1 cuando se usan según la reivindicación 3.

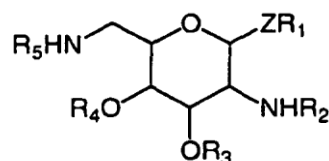
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el/cada componente de la biblioteca es un compuesto seleccionado de la fórmula 2 o la fórmula 3 o la fórmula 4.



Fórmula 2



Fórmula 3



Fórmula 4

9. Método según la reivindicación 8, en el que el/cada compuesto es de la configuración gluco o galacto o alo.
10. Método según la reivindicación 9, en el que el/cada compuesto es de la configuración gluco.
11. Método según la reivindicación 9, en el que el/cada compuesto es de la configuración alo.
12. Método según la reivindicación 9, en el que el/cada compuesto es de la configuración galacto.
13. Método según la reivindicación 1, en el que el diseño de la biblioteca comprende modelado molecular para evaluar la diversidad molecular.
14. Método según la reivindicación 1, en el que los sustituyentes opcionales R_1 a R_5 se seleccionan de OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxilo, ariloxilo, amidina, guanidinos, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida, sulfato, sulfonamida, fosfato, fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxilo, aminoarilo, aminoheteroarilo, tioalquilo, tioarilo o tioheteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional.
15. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se sintetizan los compuestos.
16. Método según la reivindicación 1, en el que los ensayos biológicos implican una clase de ligandos peptídicos de GPCR.
17. Método según la reivindicación 1, que comprende un compuesto según la fórmula 1 en la que al menos un X es nitrógeno, y dicho X se combina con el correspondiente R_2 - R_5 para formar un heterociclo.
18. Método según la reivindicación 17, en el que X y R_2 se combinan para formar un heterociclo.
19. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 17 y 18, en el que el heterociclo es heteroarilo.
20. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en el que el heteroarilo se selecciona de triazoles, bencimidazoles, bencimidazolona, bencimidazoltiona, imidazol, hidantoína, tiohidantoína y purina.