



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 454**

51 Int. Cl.:
C07D 235/08 (2006.01) **C07D 235/12** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07847222 .2**
96 Fecha de presentación : **20.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2089368**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54

Título: **Diaminociclohexano y derivados de diaminociclopentano.**

30

Prioridad: **30.11.2006 US 861867 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Erickson, Shawn David;**
Qian, Yimin y
Tilley, Jefferson Wright

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 357 454 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

Diaminociclohexano y derivados de diaminociclopentano.

La invención se refiere a antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina y derivados de los mismos. Los antagonistas y derivados de los mismos resultan útiles para el tratamiento de la obesidad, la hiperfagia, la ansiedad, la depresión y trastornos y enfermedades relacionados.

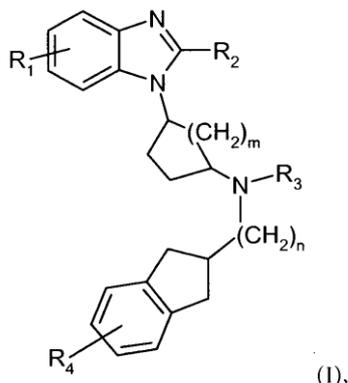
La hormona concentradora de melanina (MCH) es un péptido cíclico aislado originalmente de la pituitaria del salmón chum (Kawauchi *et al.*, Nature 305:321-333, 1983). Se ha demostrado que la secuencia de la MCH es idéntica en todos los peces teleósteos, en los que causa la granulación de la melanina y, por lo tanto, regula el cambio de color. Algunas publicaciones recientes también sugieren que la MCH desempeña un papel en la ingesta de alimento en los teleósteos. La MCH también inhibe la liberación de ACTH, actuando de esta manera como un antagonista de α -MSH. La MCH fue posteriormente identificada en mamíferos como nonapéptido cíclico. El primer receptor de MCH (denominado posteriormente MCHR1) es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) y se identificó utilizando un enfoque de "farmacología inversa". Es decir, se demostró que el ligando natural de GPCR huérfano, SLC-1, era MCH en mamíferos. Posteriormente a esta determinación, se ha identificado un segundo receptor de MCH (MCHR-2). El papel de la MCH en el comportamiento de alimentación en mamíferos ha sido objeto de investigación durante varios años (Qu *et al.*, Nature 380:243-247, 1996; Rossi *et al.*, Endocrinology 138:351-355, 1997; Shimada *et al.*, Nature 396:670-674, 1998). La MCH se expresa predominantemente en el hipotálamo lateral y en la zona incerta del sistema nervioso central (SNC). Es conocido que la administración central de MCH estimula la ingestión de alimento y regula el equilibrio energético. La MCH se encuentra regulada positivamente en el hipotálamo lateral durante el ayuno (Rossi *et al.*, Endocrinology 138:351-355, 1997). Los experimentos de inactivación génica han demostrado que los ratones que no presentan el péptido MCH son magros, hipofágicos y mantienen tasas metabólicas elevadas. Los niveles de ARNm de la MCH se encuentran incrementados en ratones tanto normales como obesos. Los ratones transgénicos que sobreexpresan MCH son obesos y resistentes a la insulina. Los animales genéticamente alterados que no presentan el gen codificante del receptor de MCH son moderadamente hiperfágicos pero muestran resistencia a convertirse en obesos y presentan una tasa metabólica incrementada (Shimada *et al.*, Nature 396:670-674, 1998). Se cree que MCH ejerce sus efectos sobre el comportamiento de alimentación mediante su unión a un receptor de la MCH (MCHR1 o MCHR2), resultando en la movilización de calcio intracelular y en una reducción concomitante de los niveles de AMP cíclico. La consistencia de estos resultados sugiere que el antagonismo de la MCH podría conducir de manera segura a pérdidas de peso en el ser humano. A modo de apoyo adicional de ello, varios estudios describen una reducción estadísticamente significativa de la ingesta de alimentos en roedores tras la administración aguda de antagonistas del receptor de la MCH y/o una reducción estadísticamente significativa del peso corporal tras la administración crónica de antagonistas de molécula pequeña del receptor de MCH (Borowsky *et al.*, Nature Medicine 8(8):825-830, 2002; Souers *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:2752-2757, 2005; Vasudevan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:4174-4179, 2005; Kym *et al.*, J. Med. Chem. 48:2274, 2005; McBriar *et al.*, J. Med. Chem. 48:2274, 2005; Takekawa *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 438(3):129-135, 2002; Kowalski *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 497:41-47, 2004). Estos estudios no aclaran cuál es el papel exacto de la MCH en la atenuación de la ingesta de alimento, ya que los antagonistas de molécula pequeña del receptor de MCH que se han descrito son: 1) no selectivos para el receptor de MCH, ó 2) no se dan a conocer datos de selectividad.

El antagonismo de MCHR1 con una molécula pequeña ahora se reconoce como estrategia prometedora para el tratamiento de la obesidad. Las referencias siguientes se refieren a antagonistas de molécula pequeña del receptor de MCH: Kato *et al.*, patente WO n° 2001/21577; Chen *et al.*, patente WO n° 2002/089729; Collins *et al.*, patente WO n° 2003/105850; Souers *et al.*, patente US n° 2005/0137243; Hulme *et al.*, patente WO n° 2005/019167; Tempest *et al.*, patente WO n° 2005/019240; Barvian *et al.*, patente WO n° 2004/092181; Barvian *et al.*, patente WO n° 2005/042541; McKittrick *et al.*, patente WO n° 2002/051809; Sasikumar *et al.*, patente WO n° 2005/034947; Devita *et al.*, patente WO n° 2003/045313; Gillig *et al.*, patente WO n° 2005/040257; Schwink *et al.*, patente WO n° 2004/072025 y Moriya *et al.*, patente WO n° 2004/031177.

Se ha demostrado que la MCH modula los comportamientos y estados de enfermedad diferentes de la hiperfagia y la obesidad. Se ha demostrado que los antagonistas de MCHR1 inhiben comportamientos en roedores que son modelos para la depresión y la ansiedad en el ser humano (Hervieu, Experto Opinion on Therapeutic Targets 7(4):495-511, 2003, y referencias en la misma; Georgescu *et al.*, Journal of Neuroscience 25(11):2933-2940, 2005; Chaki *et al.*, Journal of Pharm. and Exptl. Therapeutics 313:831-839, 2005). Entre estos modelos de roedor se incluyen el ensayo de natación forzada, la vocalización y diversos modelos de interacción social. Algunos estudios recientes también dan soporte a que MCHR1 presente un papel en la cognición (Adamantidis *et al.*, European Journal of Neuroscience 21:2837-2844, 2005).

Todavía existe una necesidad de antagonistas selectivos de receptor de MCH que ayuden a elucidar el papel del receptor de MCH en la ingesta de alimento y en la regulación del peso corporal. En contraste con varios medicamentos existentes para perder peso, se cree que un antagonista selectivo del receptor de MCH proporcionaría un medio para reducir de manera segura la ingesta de alimento y el peso corporal en seres humanos. Estos antagonistas selectivos del receptor de MCH resultarían útiles para el tratamiento de, por ejemplo, la obesidad, la hiperfagia, la ansiedad, la depresión y trastornos relacionados.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto con la fórmula general:



en la que:

R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, halo y ciano,

5 R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi e hidroxialquilo,

R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquilcarbonilo inferior, arilo y heteroarilo,

10 R₄ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, halo, haloalquilo inferior y ciano,

m es 1 ó 2, y

n es 0 ó 1,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que:

15 R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, halo y ciano,

R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi e hidroxialquilo,

R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilcarbonilo inferior y arilo,

20 R₄ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, halo, haloalquilo inferior y ciano,

m es 1 ó 2, y

n es 0 ó 1,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según la invención, en la que:

R₁ es alquilo inferior, halo o ciano, y

25 R₃ es hidrógeno o alquilo inferior.

Además, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según la invención, en la que:

R₂ es alquilo inferior, alcoxi o hidroxialquilo, y

R₄ es halo o ciano.

30 En una realización preferente, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, en la que R₁ es alquilo inferior, halo o ciano. Más preferentemente, R₁ es halo o ciano. Resulta más preferente un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es metilo o cloro.

En otra realización preferente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₂ es alquilo inferior, alcoxi o hidroxialquilo. Más preferentemente, R₂ es alquilo inferior o hidroxialquilo, siendo más preferente un compuesto en el que R₂ es metilo o 2-hidroxipropilo.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según la invención, en la que R₃ es hidrógeno o acetilo. Más preferentemente, R₃ es hidrógeno.

5 En otra realización preferente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₄ es hidrógeno, halo, haloalquilo inferior o ciano. Más preferentemente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₄ es hidrógeno, bromo, cloro, fluoro, trifluorometilo o ciano. También resulta preferente un compuesto de fórmula (I) según la invención, en la que R₄ es bromo, cloro, fluoro, trifluorometilo o ciano.

En una realización preferente adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que m es 2, implicando que un compuesto de fórmula (I) comprende un grupo 1,4-diaminociclohexilo.

También resulta preferente un compuesto de fórmula (I) en la que m es 1.

10 En otra realización preferente, resulta preferente un compuesto de fórmula (I), según la presente invención, en la que n es 1.

Son ejemplos de compuestos preferentes de fórmula (1) de la presente invención los siguientes:

cis-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-indán-2-il-amina,

trans-(S)-(5-bromo-indán-2-ilmetil)-[3-(2,5-dimetil benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-amina,

15 *trans*-(5-cloro-indán-2-ilmetil)-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-amina,

hidrocloruro de *cis*-(S)-(5-bromo-indán-2-ilmetil)-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-amina,

cis-(S)-(5-bromo-indán-2-ilmetil)-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-amina,

hidrocloruro de *cis*-(5-cloro-indán-2-il)-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-amina,

cis-(S)-2-(1-{4-[(5-bromo-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propan-2-ol,

20 *cis*-2-(5-cloro-1-{4-[(5-trifluorometil-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

cis-2-(5-cloro-1-{4-[(indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

cis-2-(5-cloro-1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

cis-(5-cloro-indán-2-ilmetil)-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-amina,

cis-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-(5-trifluorometil-indán-2-ilmetil)-amina,

25 *cis*-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-indán-2-ilmetil-amina,

cis-(S)-2-({4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo,

cis-(S)-2-({4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo,

cis-(S)-2-({4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo,

30 *trans*-(S)-2-({4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo,

cis-2-(1-{4-[(5-fluoro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

trans-2-(1-{4-[(5-fluoro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

cis-2-(1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

trans-2-(1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

35 *cis*-(R)-2-({4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1H-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo,

cis-(S)-N-{4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil}-N-(5-ciano-indán-2-ilmetil)-acetamida,

cis-(R)-2-(1-{4-[(5-bromo-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

40 *cis*-1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo,

cis-(S)-2-({4-(5-fluoro-2-metil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Resulta especialmente preferente un compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre el grupo que consiste de:

cis-(S)-2-(1-{4-[(5-bromo-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

cis-2-(5-cloro-1-{4-[(indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

5 *cis*-(5-cloro-indán-2-ilmetil)-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-amina,

cis-(S)-2-({4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino)-metil}-indán-5-carbonitrilo,

cis-(S)-2-{{4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamino}-metil}-indán-5-carbonitrilo,

10 *cis*-(S)-2-({4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino)-metil}-indán-5-carbonitrilo,

cis-2-(1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,

cis-(S)-N-{4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil}-N-(5-ciano-indán-2-ilmetil)-acetamida,

15 *cis*-(R)-2-({4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1H-il]-ciclohexilamino)-metil}-indán-5-carbonitrilo,

cis-(S)-2-{{4-(5-fluoro-2-metil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamino}-metil}-indán-5-carbonitrilo,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional de la presente invención se proporciona un compuesto para la utilización en un método para el tratamiento de la obesidad en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un paciente que necesita del mismo.

Debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria presenta el propósito de describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitativo. Además, aunque pueden utilizarse cualesquiera métodos, dispositivos y materiales similares o equivalentes a los indicados en la presente invención en la práctica o ensayo de la invención, a continuación se describen los métodos, dispositivos y materiales preferentes.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a, por ejemplo, un grupo hidrocarbilo ramificado o no ramificado.

El grupo alquilo es preferentemente alquilo C₁ a C₁₀, más preferentemente C₁ a C₆, más preferentemente metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo o butilo terciario) o pentilo (incluyendo n-pentilo e isopentilo), más preferentemente metilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el grupo cicloalquilo es preferentemente cicloalquilo C₃ a C₁₂, más preferentemente cicloalquilo C₄ a C₁₀, más preferentemente cicloalquilo C₄ a C₇. De esta manera, preferentemente el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ o C₇.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarbilo ramificado o no ramificado en el que dicho grupo de alquilo inferior es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, preferentemente de entre 1 y 4 átomos de carbono. Entre los grupos de alquilo inferior típicos se incluyen metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo o butilo terciario), pentilo y hexilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a fenilo o naftilo. El término "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático que contiene uno o más, preferentemente uno, heteroátomos, tales como piridilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, quinazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo y bencisotiazolilo.

El término "alcoxi" se refiere a O-alquilo, en el que alquilo es preferentemente un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente. El "alcoxi" preferente es alcoxi C₁-C₆.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a -CO-alquilo. La expresión "alquilcarbonilo inferior" se refiere a -CO-alquilo, en el que alquilo es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "halo" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo, y más preferentemente un átomo de flúor o cloro.

La expresión "haloalquilo inferior" o "halo-alquilo C1-C6" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior se ha sustituido por un átomo de halógeno, preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor. Entre los grupos de alquilo inferior halogenados preferentes se encuentran trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferente trifluorometilo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como un portador, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, se refiere a farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en el que se administra el compuesto particular.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o de adición de base convencionales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula I y que se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, o bases orgánicas o inorgánicas, adecuadas. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquéllas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido hidroclicóric, ácido hidrobromic, ácido hidroyódic, ácido sulfúric, ácido sulfúric, ácido sulfámic, ácido fosfóric y ácido nítric, y aquellos derivados de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónic, ácido salicílic, ácido metanosulfónic, ácido oxálic, ácido succinic, ácido cítric, ácido málic, ácido láctic, ácido fumáric y similares. Entre las sales de adición de base de muestra se incluyen aquéllas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutic (es decir, un fármac) en una sal es una técnica bien conocida que se utiliza para intentar mejorar las propiedades que implican estabilidad física o química, por ejemplo la higroscopicidad, la fluidez o la solubilidad de los compuestos (ver, por ejemplo, H. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6a edición, 1995, en las páginas 196 y 1456 a 1457).

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto convencionalmente esterificado de fórmula I que presenta un grupo carboxilo, conservando dicho éster la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de fórmula I y siendo cortado *in vivo* (en el organismo) para formar el ácido carboxílico activo correspondiente. Son ejemplos de grupos éster que son cortados (en este caso hidrolizados) *in vivo* para formar los ácidos carboxílicos correspondientes aquellos en los que el hidrógeno cortado se sustituye por alquilo inferior que se encuentra opcionalmente sustituido, por ejemplo con heterociclo, cicloalquilo, etc. Son ejemplos de ésteres de alquilo inferior sustituidos aquellos en los que el alquilo inferior se sustituye con pirrolidina, piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, etc. El grupo que se corta *in vivo* puede ser, por ejemplo, etilo, morfolino-etilo y dietilamino-etilo. En relación a la presente invención, -CONCH₂ también se considera un éster, debido a que -NH₂ se corta *in vivo* y se sustituye por un grupo hidroxil, formando el ácido carboxílico correspondiente.

Se encuentra disponible información adicional referente a ejemplos y a la utilización de ésteres para la administración de compuestos farmacéuticos en *Design of Prodrugs*, Bundgaard H., editor (Elsevier, 1985). Ver también H. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6a edición, 1995) en las páginas 108 a 109; Krogsgaard-Larsen *et al.*, *Textbook of Drug Design and Development* (2a edición, 1996), páginas 152 a 192.

En la práctica del método de la presente invención, una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de la presente invención o una combinación de cualquiera de los compuestos de la presente invención o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra mediante cualquiera de los métodos habituales y aceptables que son conocidos de la técnica, individualmente o en combinación. De esta manera, los compuestos o composiciones pueden administrarse por vía oral (por ejemplo en la cavidad bucal), sublingual, parenteral (por ejemplo intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente), rectal (por ejemplo mediante supositorios o enemas), transdérmica (por ejemplo electroporación en la piel) o mediante inhalación (por ejemplo mediante aerosol) y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluyendo tabletas y suspensiones. La administración puede llevarse a cabo en una única forma de dosificación unitaria con terapia continua o en una terapia de dosis única ad libitum. La composición terapéutica también puede encontrarse en forma de una emulsión o dispersión en aceite conjuntamente con una sal lipofílica, tal como ácido pamoico, o en forma de una composición biodegradable de liberación sostenida para la administración subcutánea o intramuscular.

Los portadores farmacéuticos útiles para la preparación de las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos, líquidos o gases; de esta manera, las composiciones pueden presentarse en forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones entéricamente recubiertas u otras formulaciones protegidas (por ejemplo unidas en resinas de intercambio iónico o empaquetadas en vesículas lipídicas de proteínas), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El portador puede seleccionarse de entre diversos aceites, incluyendo aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua, la solución salina, la solución acuosa de dextrosa y los glicoles son portadores líquidos preferentes, particularmente (en el caso de que sean isotónicas con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del ingrediente o ingredientes activos que se preparan mediante disolución del ingrediente o ingredientes activos sólidos en agua para producir una solución

acuosa y esterilizando la solución. Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones pueden recibir aditivos farmacéuticos convencionales, tales como conservantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los portadores farmacéuticos adecuados y su formulación se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, de E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad efectiva del compuesto activo conjuntamente con un portador adecuado con el fin de preparar la forma de dosificación apropiada para la administración apropiada en el receptor.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluyendo ingredientes activos adicionales diferentes de los de fórmula I.

La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de un modo conocido de la técnica. Dicha dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos específicos que se administran, la vía de administración, la condición bajo tratamiento, así como el paciente bajo tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad que debe controlarse, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente efectiva puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg al día, más preferentemente entre aproximadamente 0,3 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg al día.

La dosis diaria puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas, o para la administración parenteral puede proporcionarse en forma de infusión continua.

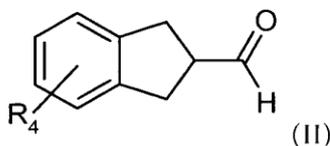
Además, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la utilización como sustancia activa terapéutica, particularmente como sustancia activa terapéutica destinada al tratamiento de obesidad, hiperfagia, ansiedad, depresión y trastornos y enfermedades relacionados.

En otra realización, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente destinado al tratamiento de obesidad, hiperfagia, ansiedad, depresión y trastornos y enfermedades relacionados.

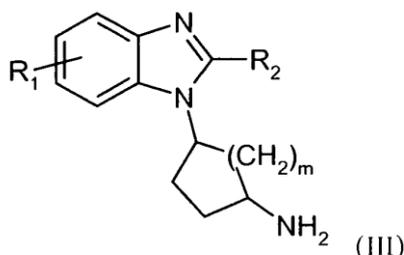
Además, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de obesidad, hiperfagia, ansiedad, depresión y trastornos y enfermedades relacionados. Preferentemente, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la obesidad.

La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos procedimientos:

a) la aminación reductora de un compuesto de fórmula (II):

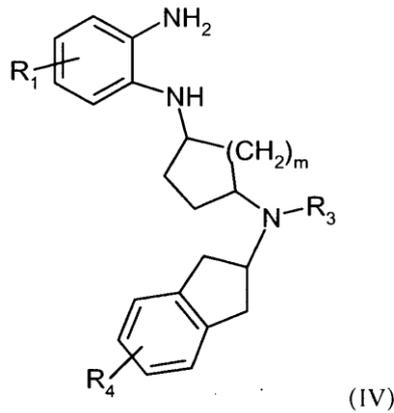


en la que R_4 es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con una amina de fórmula (III):



en la que R_1 , R_2 y m son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, mediante la utilización de NaCNBH_3 o NaBH(OAc)_3 , con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I), en la que n es 1, y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

b) ciclización de anillos de un compuesto de fórmula (IV):



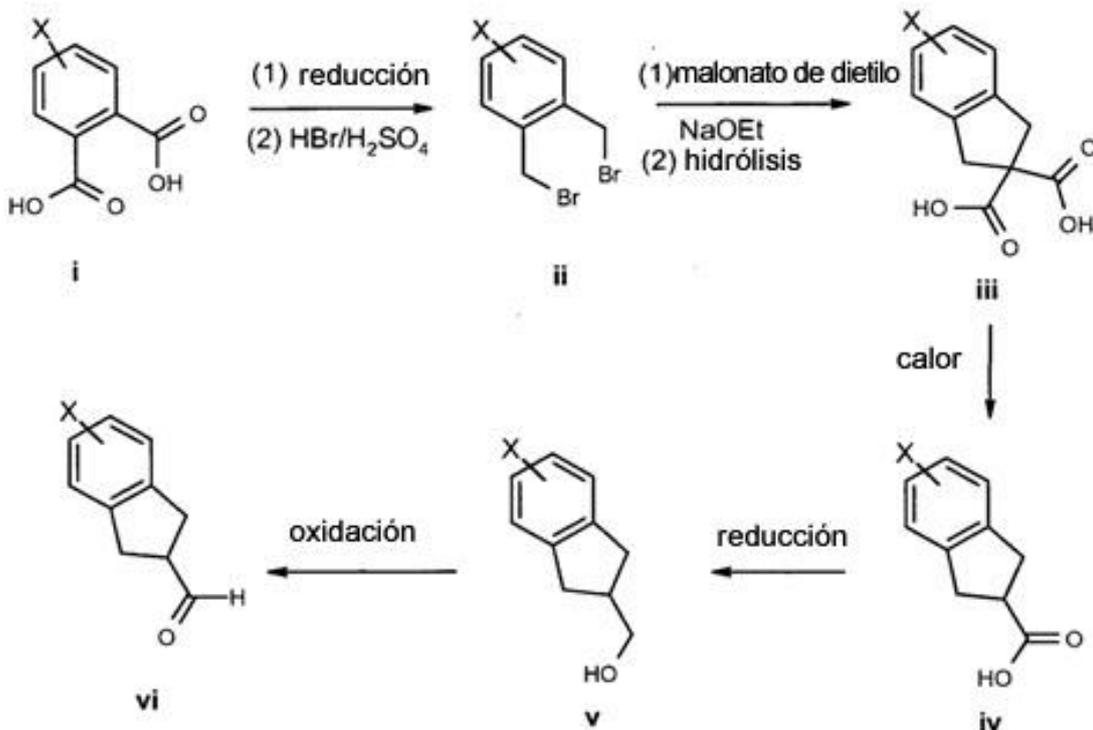
5 en la que R_1 , R_3 , R_4 , m y n son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con un ácido carboxílico de fórmula (V):



10 en la que R_2 es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I), en la que n es 0 y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En mayor detalle, los compuestos de la presente invención pueden prepararse partiendo de materias primas disponibles comercialmente y utilizando técnicas y procedimientos sintéticos generales conocidos por el experto en la materia. Se describe de manera general a continuación los esquemas de reacción preferentes que resultan adecuados para preparar dichos compuestos. Se encuentra ejemplificación adicional en los Ejemplos específicos detalladas posteriormente.

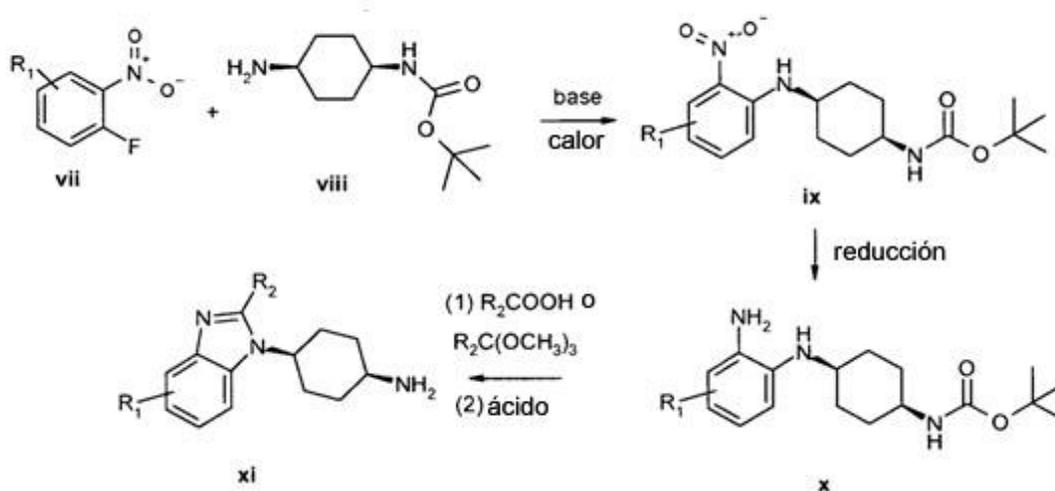
Esquema 1: método general para preparar indán-2-carbaldehído sustituido



5 El indán-2-carbaldeído sustituido puede prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante reacciones de reducción y oxidación. El ácido indán-2-carboxílico puede prepararse con un método similar al del ejemplo de la literatura (J. Med. Chem. 38:1988-1996, 1989). El ácido benceno-dicarboxílico sustituido i (X=H, F, Br, Cl, CF₃) puede reducirse en un diol que puede convertirse en dibromuro ii. La alquilación del malonato de dietilo con el dibromuro ii seguido de la saponificación puede proporcionar el ácido indán-2,2-dicarboxílico iii, que puede descarboxilarse para producir ácidos indán-2-carboxílicos iv sustituidos. El ácido indán-2-carboxílico iv puede reducirse en un alcohol correspondiente v, que puede oxidarse para generar el indán-2-carbaldeído sustituido vi deseado.

10 El ácido quiral 5-bromo-indán-2-carboxílico (iv en el que X=5-Br) puede prepararse a partir del indeno correspondiente mediante una hidrogenación catalítica asimétrica con un método similar al ejemplo de la literatura (patente US nº 5.936.000), generando tanto enantiómeros (R) como (S). La conversión del bromuro (v en el que X=5-Br) en cianuro (v en el que X=5-CN) puede conseguirse mediante reacciones de intercambio de ligando catalizadas por paladio mediante la utilización de cianuro de cinc y Pd(PPh₃).

Esquema 2: método para preparar 4-benzoimidazol-1-il-ciclohexilamina

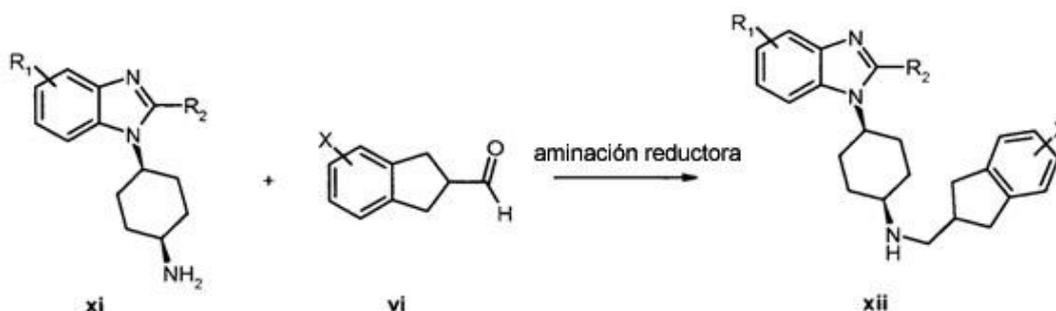


15 La 4-benzoimidazol-1-il-ciclohexilamina puede prepararse haciendo reaccionar N-Boc-1,4-ciclohexildiamina **viii** con fluoro-nitrobenceno **vii** sustituido (R₁ puede ser H, CH₃, F, Cl, CN, etc.), proporcionando el compuesto N-arilo **ix**. El grupo nitro en el compuesto ix puede reducirse en la fenilendiamina **x** correspondiente. La reacción de la fenilendiamina **x** con ácido carboxílico bajo condiciones ácidas formará el benzoimidazol **xi** deseado. Alternativamente, la ciclización de anillos puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto **x** con ortocarboxilato de trimetil para generar el benzoimidazol deseado, que puede desprotegerse bajo condiciones ácidas, proporcionando el compuesto **xi**.

20

Puede aplicarse el mismo método descrito en el Esquema 2 a sistemas de anillos más grandes o más pequeños que no son el ciclohexano, y el enlace del nitrógeno con el cicloalcano puede encontrarse en configuración *cis* o *trans*.

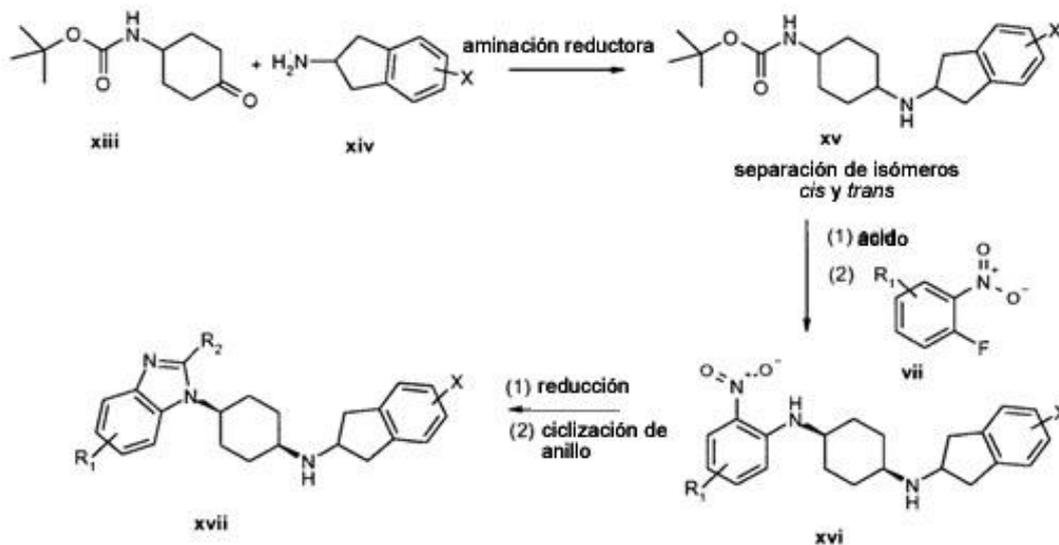
Esquema 3: acoplamiento de ciclohexilamina con indán-2-carbaldeído



25 El acoplamiento de 4-benzoimidazol-1-il-ciclohexilamina **xi** con el indán-2-carbaldeído **vi** puede llevarse a cabo mediante una reacción de aminación reductora mediante la utilización de NaCNBH₃ o NaBH(OAc)₃ para

generar la amina **xii** derivada del indano. El diaminocicloalcano puede encontrarse en configuración *cis* o *trans*. Puede aplicarse el mismo método a otros sistemas de anillos.

Esquema 4: método alternativo de acoplamiento de indano con benzoimidazol

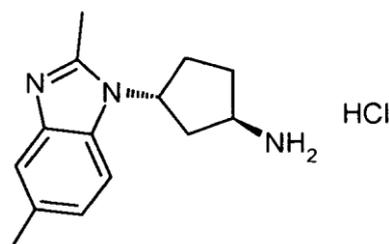


5 Alternativamente, puede acoplarse el aminoindano **xiv** (preparado a partir del ácido indán-2-carboxílico **iv** mediante reorganización de Curtius) con N-Boc-4-aminociclohexano **xiii** mediante aminación reductora para generar isómeros *cis* y *trans* **xv** que pueden separarse. Tras la eliminación del grupo N-Boc y la sustitución aromática nucleofílica con fluoronitrobenzénico **vii**, el benzoimidazol **xvii** derivado de indano puede prepararse mediante reacciones de reducción y ciclización de anillos utilizando el mismo método que el descrito en el Esquema 2.

10 EJEMPLOS

PART I: PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS PREFERENTES

trans-3-(2,5-Dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentilamina; hidrocloreto



15 A una solución bajo agitación de 1,3-ciclopropanodiol (5 g, 49 mmoles) e imidazol (5 g, 73,4 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (5,2 g, 34,5 mmoles) y la mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución hipersalina (200 ml) y se extrajo con éter tres veces (1x100 ml y 2x50 ml). Cada extracto se lavó con una parte de solución hipersalina. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. Se purificó la mezcla de isómeros *cis/trans* mediante
20 cromatografía de columna utilizando éter y hexanos, proporcionando el *trans*-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentanol predominante en forma de un líquido incoloro (4,1 g).

25 El *trans*-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentanol (1,08 g, 5 mmoles) se agrupó con trifenilfosfina (1,44 g, 5,49 mmoles) en THF seco (25 ml) y la solución bajo agitación se enfrió a 0°C. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 960 mg, 5,51 mmoles) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se añadió azida de difenilfosforilo (DPPA, 1,185 ml, 5,49 mmoles) durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción hasta un volumen reducido y se dividió con éter (100 ml) y agua (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante

cromatografía de columna flash, eluyendo con mezclas de éter y hexano para producir *cis*-3-(azido-ciclopentilo)-*terc*-butil-dimetilsilano en forma de aceite amarillo pálido (930 mg).

Se disolvió el *cis*-3-(azido-ciclopentilo)-*terc*-butil-dimetil-silano (930 mg, 3,85 mmoles) en etanol (10 ml) y se trató con monohidrato de óxido de platino (IV) (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 90 minutos y después se filtró a través de Celite. Se evaporó el solvente, proporcionando *cis*-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentilamina en forma de un aceite incoloro (500 mg). LRMS: calculado para $C_{11}H_{25}NOSi$ (m/e) 215,1705, observado: 216,1 (M+H).

La *cis*-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentilamina (500 mg, 2,32 mmoles) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (610 mg, 2,79 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 horas y se evaporaron los solventes. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con mezclas de éter etílico y hexanos, proporcionando *terc*-butil éster de ácido *cis*-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentil]-carbámico en forma de un aceite (520 mg).

El *terc*-butil éster de ácido *cis*-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentil]-carbámico (1,43 g, 4,5 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (35 ml). A esta solución se añadió solución acuosa al 5% de fluoruro de hidrógeno (2,0 ml) y la mezcla se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente en una botella Nalgene. La mezcla se trató cuidadosamente con una suspensión de bicarbonato sódico (1 g) en agua (2 ml). Se eliminaron los volátiles bajo presión reducida a 30°C. El resto se dividió entre solución hipersalina (50 ml) y éter etílico (50 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter etílico (2x50 ml). Cada extracto se lavó con una parte de solución hipersalina. Se agruparon los extractos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se evaporó, proporcionando *terc*-butil éster de ácido *cis*-(3-hidroxociclopentil)-carbámico en forma de aceite incoloro (850 mg).

A una solución bajo agitación de *terc*-butil éster de ácido *cis*-(3-hidroxociclopentil)-carbámico (850 mg, 4,22 mmoles) y trifetilfosfina (1,53 g, 5,83 mmoles) en THF (25 ml) enfriada a 2°C se añadió reactivo DEAD (0,92 ml, 5,84 moles) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió DPPA (1,26 ml, 5,84 mmoles) durante 5 minutos. Se continuó la agitación durante 17 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a sequedad. Se agitó el residuo en éter etílico brevemente y se eliminó el sólido blanco de óxido de trifetilfosfina mediante filtración (1 g). Se redujo el volumen del filtrado nuevamente y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos, proporcionando *terc*-butil éster de ácido *trans*-(3-azido-ciclopentil)-carbámico (950 mg).

El *terc*-butil éster de ácido carbámico (500 mg, 2,2 mmoles) preparado anteriormente se disolvió en 20 ml de alcohol etílico y THF (1:1). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de PtO_2 (50 mg) durante 90 minutos. Se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó, proporcionando *terc*-butil éster de ácido *trans*-(3-amino-ciclopentil)-carbámico en forma de un sólido blanco (440 mg).

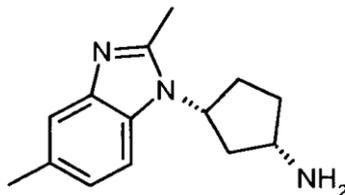
Se mezcló el *terc*-butil éster de ácido *trans*-(3-amino-ciclopentil)-carbámico (420 mg, 2,09 mmoles) con 4-fluoro-3-nitrotolueno (342 mg, 2,2 mmoles) y carbonato potásico (915 mg, 6,6 mmoles) en DMF (20 ml). La mezcla bajo agitación se calentó a 85°C durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. Se dividió el residuo con 50 ml de diclorometano y 50 ml de solución hipersalina. Se extrajo nuevamente la fase acuosa con 50 ml de diclorometano y cada extracto orgánico se lavó con una parte de solución hipersalina. Tras el secado, filtración y evaporación de los solventes, la mezcla cruda se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos, proporcionando *terc*-butil éster de ácido *trans*-[3-(4-metil-2-nitro-fenilamino)-ciclopentil]-carbámico en forma de un aceite naranja (305 mg). La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, $C_{17}H_{25}N_3O_4$ (m/e) calculado: 335,1845, observado: 336,2 (M+1).

El *terc*-butil éster de ácido *trans*-[3-(4-metil-2-nitro-fenilamino)-ciclopentil]-carbámico (320 mg, 0,95 mmoles) y paladio sobre carbono (Pd al 10% sobre carbono, 35 mg) en metanol (15 ml) se agitó a 52 psi de presión de hidrógeno durante 2,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite[®]. Se evaporaron los solventes, rindiendo *terc*-butil éster de ácido *trans*-[3-(2-amino-4-metil-fenilamino)-ciclopentil]-carbámico en forma de un aceite marrón pálido (290 mg). Este material (290 mg, 0,95 mmoles) se disolvió en una solución (5 ml) de ácido acético y ortoacetato de trimetilo (4:1, v/v). La mezcla se agitó a 70°C durante 60 minutos y se evaporaron los solventes. Se extrajo el residuo con acetato de etilo (25 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con una parte de acetato de etilo y se lavó cada fase orgánica con solución hipersalina. Se extrajo nuevamente la fase acuosa con una parte de acetato de etilo y se lavó cada fase orgánica con solución hipersalina. Se agruparon los extractos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando *terc*-butil éster de ácido *trans*-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-carbámico en forma de una espuma marrón pálido (320 mg). La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, $C_{18}H_{27}N_3O_2$ (m/e) calculado: 329,2103, observado: 330,2 (M+H).

El *terc*-butil éster de ácido *trans*-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-carbámico preparado anteriormente (320 mg, 0,95 mmoles) se disolvió en HCl (4 M) en dioxano (5,0 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Los sólidos precipitaron y se añadió 1 ml de metanol para disolver el precipitado. Se continuó la agitación durante 60 minutos y se evaporó la mezcla de reacción hasta formar un sólido pegajoso que se agitó con éter etílico. El sólido resultante se filtró, proporcionando sal hidrocioruro de *trans*-3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-

ciclopentilamina en forma de unos polvos blanquecinos (250 mg). LR-MS calculado para $C_{14}H_{19}N_3$ (m/e) 229,1579, observado: 230,2 (M+H).

cis-3-(2,5-Dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentilamina.

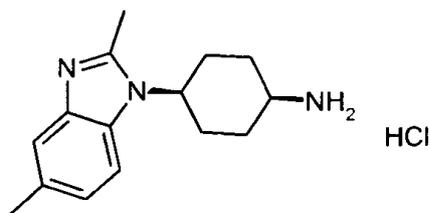


5 A una solución de *tert*-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi-ciclopentil)-carbámico (750 mg, 3,72 mmoles, preparado en el intermediario anterior) en THF (20 ml) a 2°C se añadió trifenilfosfina (1,1 g, 4,19 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (0,7 ml, 4,4 mmoles). La solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió ácido acético (0,6 ml, 10,48 mmoles) en THF (5 ml) durante 2 minutos y la mezcla en primer lugar se agitó a 2°C durante 20 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y se agitó el residuo con éter etílico (20 ml). El sólido resultante se eliminó mediante filtración. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash eluyendo con éter etílico y hexano, produciendo *trans*-3-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopentil ésteres de ácido acético en forma de un sólido blanco (453 mg).

15 El éster preparado anteriormente (430 mg, 1,76 mmoles) se disolvió en THF (1 ml) y metanol (1 ml). A esta solución se añadió solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (1 ml) y la solución se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes y el residuo se dividió con diclorometano (25 ml) y solución hipersalina (25 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (25 ml). El extracto orgánico se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Se evaporaron los solventes, proporcionando *tert*-butil éster de ácido *trans*-(3-hidroxi-ciclopentil)-carbámico en forma de un sólido blanco (350 mg).

20 Se convirtió el *tert*-butil éster de ácido *trans*-(3-hidroxi-ciclopentil)-carbámico en *tert*-butil-éster de ácido cis-(3-amino-ciclopentil)-carbámico utilizando el mismo método indicado anteriormente. El compuesto resultante se convirtió adicionalmente en *tert*-butil éster de ácido cis-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-carbámico utilizando el mismo método descrito para la preparación de la sal hidrocloreto de *trans*-3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentilamina. Tras el corte con ácido del *tert*-butil éster de ácido carbámico y la extracción con base, se obtuvo cis-3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentilamina en forma de un aceite marrón pálido. LR-MS calculado para $C_{14}H_{19}N_3$ (m/e) 229,1579, observado: 230,2 (M+H).

cis-4-(2,5-Dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina; hidrocloreto

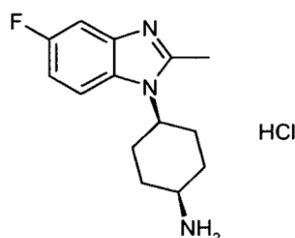


30 A una mezcla de cis-4-aminociclohexanocarbamato de *tert*-butilo (1,27 g, 5,93 mmoles) y 4-fluoro-3-nitrotolueno (0,92 g, 5,93 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,64 g, 11,88 mmoles). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el sólido. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo con acetato de etilo y solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporaron los solventes. El material resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando hexanos y acetato de etilo (4:1), proporcionando un sólido de color naranja en forma del *tert*-butil éster de ácido cis-[4-(4-metil-2-nitro-fenilamino)-ciclohexil]-carbámico (1,88 g). Este material (1,80 g, 5,17 mmoles) se suspendió en una mezcla de metanol (50 ml) y agua (25 ml). A esta suspensión se añadió cloruro amónico (4,15 g, 77,6 mmoles) y cinc en polvo (3,36 g, 51,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se añadió THF (20 ml). La mezcla se agitó 1 hora adicional durante la que desapareció el color naranja. Se filtró la mezcla y se enjuagó con THF y acetato de etilo. Se extrajo el filtrado con solución hipersalina y acetato de etilo. Los solventes se evaporaron, proporcionando *tert*-butil éster de ácido cis-14-(2-amino-4-metilfenilamino)-ciclohexil]-carbámico (1,65 g). La LC-MS mostró un único pico, $C_{18}H_{29}N_3O_2$ (m/e), calculado: 319,2260, observado: 320,3 (M+H).

40 El compuesto anteriormente indicado (850 mg, 2,65 mmoles) se mezcló con ácido acético (8 ml) y ortoacetato de trimetilo (2 ml). Se calentó la mezcla a 65°C durante 2 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo se extrajo con acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se

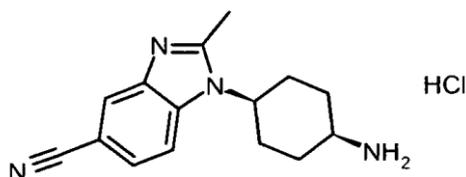
- 5 evaporaron los solventes, proporcionando un sólido marrón pálido en forma de *tert*-butil éster de ácido *cis*-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-carbámico. Este sólido se disolvió en cloruro de metilo (3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (4 ml). A esta solución se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso en dioxano (4 M, 4 ml). Se evaporaron los solventes y el residuo se trituró con éter. Se filtraron los sólidos y se lavaron con éter, proporcionando una sal hidrocioruro de *cis*-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina (630 mg). La LC-MS mostró un único pico, $C_{15}H_{21}N_3$ (m/e), calculado: 243,1735, observado: 244,2 (M+H).

***cis*-4-(5-Fluoro-2-metil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina; hidrocioruro**



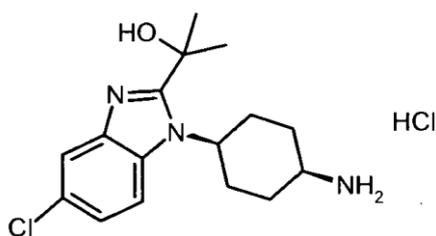
- 10 Este compuesto se preparó con el mismo método que para la preparación de la *cis*-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina indicada anteriormente. RMN- 1H (DMSO- d_6) δ 8,75 (dd, 1H), 8,56 (br s, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,38 (dt, 1H), 4,57 (t, 1H), 3,47 (br s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 1,88-2,09 (m, 6H).

***cis*-1-(4-Amino-ciclohexil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo; hidrocioruro**



- 15 Este compuesto se preparó con el mismo método que para la preparación de *cis*-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina indicada anteriormente. RMN- 1H (DMSO- d_6) δ 8,63 (d, 1H), 8,42 (br s, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,48 (br s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,84 (br d, 2H).

***cis*-2-[1-(4-Amino-ciclohexil)-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il]-propán-2-ol; hidrocioruro**

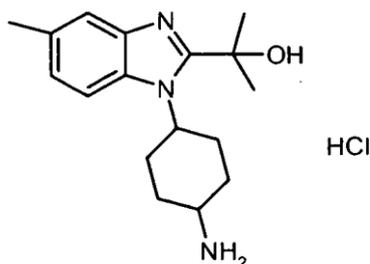


- 20 A una mezcla de *tert*-butil éster de ácido *cis*-[4-(2-amino-4-cloro-fenilamino)-ciclohexil]-carbámico (1,25 g, 3,67 mmoles, preparado a partir de *tert*-butil *cis*-4-aminociclohexanocarbamato de 1-cloro-4-fluoro-3-nitrobenzeno) y ácido 2-hidroxiisobutírico (2,7 g, 25,9 mmoles) en agua (5 ml), se añadió ácido hidrociorico concentrado (3,25 ml, 40 mmoles). La mezcla se agitó y se calentó a 110°C durante 2 días. La solución de color oscuro se trató con hidróxido amónico (15 ml, 225 moles) y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido de color rojo (1,1 g). Este material se disolvió en THF (20 ml) y se trató con di-*tert*-butil-dicarbonato (950 mg, 4,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los solventes y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando acetato de etilo y hexanos (1:4), proporcionando *tert*-butil éster de ácido [4-(5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-carbámico (600 mg). Este compuesto se disolvió en cloruro de metileno (4 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporaron los solventes y el residuo se extrajo con cloruro de metilo y solución de hidróxido sódico (1 N). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporaron los solventes. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M). Se evaporaron los solventes y el residuo se trituró con éter. Se filtró el sólido violeto, proporcionando una sal hidrocioruro de *cis*-2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-

benzoimidazol-2-il]-propán-2-ol. RMN-¹H (CD₃OD) δ 7,96 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 1,72-1,89 (m, 13H).

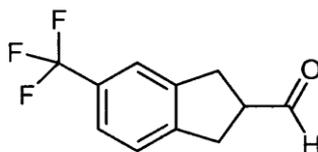
5 También se aisló un producto menor del isómero *trans* a partir de la condensación del *terc*-butil éster de ácido *cis*-14-(2-amino-4-cloro-fenilamino)-ciclohexil]-carbámico con ácido 2-hidroxiisobutírico. Utilizando el mismo método, se convirtió el isómero *trans* en *trans*-2-[1-(4-amino-ciclohexil)-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il]-propán-2-ol.

***cis/trans*-2-[1-(4-Amino-ciclohexil)-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il]-propán-2-ol; hidrocioruro**



10 Este compuesto se preparó con el mismo método que para la preparación del 2-[1-(4-amino-ciclohexil)-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il]-propán-2-ol indicado anteriormente. La RMN-¹H indicó la presencia de una mezcla de isómeros *cis/trans*. LC-MS calculada para C₁₇H₂₅N₃O (m/e): 287,1998, observada: 288,2 (M+H).

5-Trifluorometil-indán-2-carbaldehído



15 A una solución de ácido 4-trifluorometilbenceno-1,2-dicarboxílico (5,85 g, 25 mmoles) en THF (50 ml) a -78°C se añadió borano en THF (1,0 M, 75 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió metanol (30 ml) y se evaporaron los solventes. La mezcla se dividió entre éter y ácido hidrociorico acuoso (1N). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina y solución concentrada de bicarbonato sódico. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite incoloro en forma de (2-hidroximetil-4-trifluorometil-fenil)-metanol (5,15 g). RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,58 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,79 (s, 4H), 2,88 (m, 2H).

20 El diol anteriormente indicado (5,15 g, 25 mmoles) se suspendió en ácido hidrobromico acuoso (al 48%, 100 ml) que contenía ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 15 horas. Se extrajo la solución con éter de petróleo (150 ml) y éter (75 ml). La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Se evaporaron los solventes, proporcionando un aceite marrón en forma de 1,2-bis-bromometil-4-trifluorometilbenceno (7,72 g). RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,66 (s, 4H).

25 Se añadió sodio (1,12 g, 48,6 mmoles) a etanol (16 ml). La solución se calentó bajo reflujo hasta disolver la totalidad del sodio. A esta solución se añadió malonato de dietilo (3,71 g, 23,19 mmoles) en éter (45 ml) y el 1,2-bis-bromometil-4-trifluorometilbenceno (7,7 g, 23,19 mmoles) anteriormente indicado en éter (45 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 hora y se separó mediante filtración el precipitado. Se evaporó el filtrado y el residuo se trató con agua (35 ml) e hidróxido potásico (5,30 g). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 5 horas y se trató con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter (50 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido hidrociorico concentrado y se enfrió en un baño de hielo. Se filtraron los sólidos y se lavaron con agua. Tras el secado al aire, se obtuvo ácido 5-trifluorometil-indán-2,2-dicarboxílico (3,08 g). La LC-MS mostró un único pico, C₁₂H₉F₃O₄ (m/e), calculado: 275,0453, observado: 273,0 (M-H).

30 El ácido dicarboxílico anteriormente indicado (3,07 g, 11,2 mmoles) se calentó a 200°C hasta cesar la producción de gas. El material aceitoso se calentó a 200°C durante 15 minutos adicionales y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Este material se sometió a reflujo en hexanos (100 ml) y se eliminó el material insoluble mediante filtración. El filtrado se evaporó, proporcionando un sólido en forma de ácido 5-trifluorometil-indán-2-carboxílico (2,49 g). La LC-MS mostró un único pico, C₁₁H₉F₃O₂ (m/e) calculado: 230,0555, observado: 229,0 (M-H). RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,33 (m, 4H).

40 El ácido 5-trifluorometil-indán-2-carboxílico anteriormente indicado (1,03 g, 4,47 mmoles) se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de borano en THF (1 M, 6,5 ml). La mezcla se

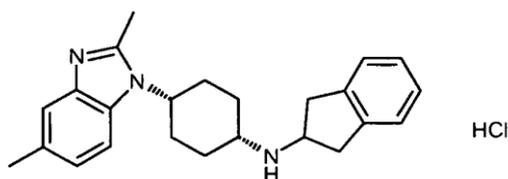
calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se trató con agua (5 ml) y se evaporaron los solventes. El residuo se extrajo con éter y ácido hidroclicórico (1 M). La fase orgánica se lavó con solución hipersalina y solución de bicarbonato sódico. La solución en éter se secó y los solventes se evaporaron, proporcionando un material aceitoso en forma de 5-trifluorometil-indán-2-il-metanol (0,98 g).

5 El 5-trifluorometil-indán-2-il-metanol (216 mg, 1 mmol) anteriormente indicado se disolvió en cloruro de metileno (15 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se añadió reactivo de Dess-Martin (450 mg, 1,06 mmoles) en cuatro partes. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con éter de petróleo (14 ml) y éter (7 ml). El precipitado se separó mediante filtración y el filtrado se extrajo con éter y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporaron los solventes, proporcionando 5-trifluorometil-indán-2-carbaldehído (210 mg) en forma de un aceite verde pálido. RMN-¹H (CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,33-3,8 (m, 3H), 3,15-3,27 (m, 2H).

PARTE II: PREPARACIÓN DE COMPUESTOS PREFERENTES

Ejemplo 1

15 ***cis*-4-(2,5-Dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-indán-2-il-amina; hidroclicoruro**



20 Se añadió cianoborohidruro sódico (590 mg, 0,39 mmoles) a una solución de Boc-4-aminociclohexanona (1,00 g, 4,69 mmoles) en hidroclicoruro de 2-aminoindano (955 mg, 5,63 mmoles) en etanol (25 ml). Tras agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico (75 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. La filtración seguida de la eliminación de los volátiles bajo presión reducida proporcionaron un sólido gomoso. La cromatografía flash (metanol al 0-5% en acetato de etilo) proporcionó (en orden de elución): *tert*-butil éster de ácido *cis*-[4-(indán-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (700 mg, 45%) y *tert*-butil éster de ácido *trans*-[4-(indán-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (300 mg, 19%) en forma de sólidos gomosos.

25 Se añadió *tert*-butil éster de ácido *cis*-[4(indán-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (315 mg, 0,95 mmoles) a cloruro de hidrógeno 2 M en dioxano y metanol (1:1,6 ml) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminaron todos los volátiles bajo presión reducida y el sólido espumoso resultante se dividió entre cloroformo y solución 1 M de carbonato potásico. Se extrajo la fase acuosa tres veces con cloroformo y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico. La filtración seguido de la eliminación de los volátiles bajo presión reducida proporcionó N-indán-2-il-ciclohexano-1,4-*cis*-diamina (220 mg).

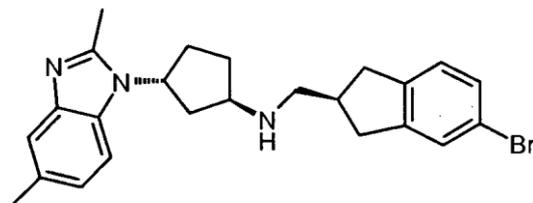
30 Una mezcla de N-indán-2-il-ciclohexano-1,4-*cis*-diamina (220 mg, 0,96 mmoles), 3-nitro-4-fluorotolueno (225 mg, 1,45 mmoles) y carbonato potásico (305 mg, 2,87 mmoles) en *n*-butanol (5 ml) se calentó bajo reflujo durante 17 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se eliminaron todos los volátiles bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (metanol al 0-10% en cloroformo), rindiendo N-(2-nitro-4-metil-fenil)-N'-indán-2-il-ciclohexano-*cis*-1,4-diamina en forma de un sólido ceroso naranja (305 mg, 87%).

35 Una mezcla de N'-(2-nitro-4-metil-fenil)-N'-indán-2-il-ciclohexano-*cis*-1,4-diamina (300 mg, 0,82 mmoles) Pd al 10% sobre carbono (50 mg) en etanol (15 ml) se agitó bajo presión de hidrógeno (40 psi) durante 90 minutos. A continuación, se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite[®] y se eliminaron todos los volátiles bajo presión reducida, proporcionando el producto fenilendiamina en forma de un sólido ceroso marrón pálido (260 mg), que se utilizó sin purificación adicional.

40 La fenilendiamina anteriormente indicada (100 mg, 0,299 mmoles) se disolvió en ácido acético (2,8 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,7 ml) y la solución se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminaron todos los volátiles bajo presión reducida. El residuo se suspendió en solución acuosa 1,0 M de carbonato potásico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. La filtración tras la eliminación de los volátiles bajo presión reducida proporcionó aceite marrón. La purificación mediante cromatografía flash (metanol al 2,5-5% en cloruro de metileno) proporcionó [*cis*-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-indán-2-il-amina en forma de un sólido espumoso (85 mg), que se convirtió en una sal hidroclicoruro. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. LRMS calculado para C₂₄H₂₉N₃ (m/e): 359,2361, observado: 360,2 (M+H).

Ejemplo 2

***trans*-(S)-(5-Bromo-indán-2-ilmetil)-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-amina**



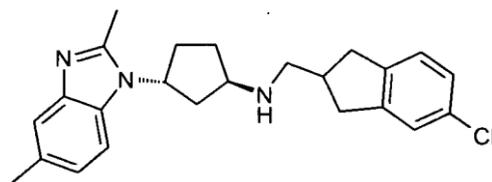
5 A una solución de hidrocloreto de *trans*-3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentilamina (250 mg, 0,47 mmoles) y (S)-5-bromo-indán-2-carbaldehído (113 mg, 0,5 mmoles) en metanol (5 ml) que contenía ácido acético al 5% se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (32 mg, 0,509 mmoles) en THF (0,5 ml). Tras agitar durante 1 hora, se evaporó la mezcla a sequedad bajo presión reducida y se dividió el residuo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y diclorometano (3x25 ml). Cada extracto se lavó con solución hipersalina. Tras el secado de los extractos del sulfato sódico, la filtración y la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo y hexanos en presencia de metanol al 4%, proporcionando *trans*-

10 (S)-(5-bromo-indán-2-ilmetil)-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-amina en forma de una espuma blanquecina (102 mg). La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, C₂₄H₂₈BrN₃ (m/e) calculado: 437,1467, observado: 438,1 (M+H).

Ejemplo 3

trans-(5-Cloro-indán-2-ilmetil)-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-amina

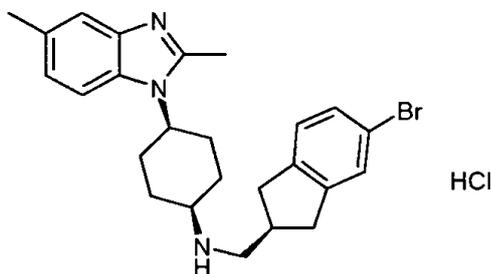
15



20 Este compuesto se preparó a partir de hidrocloreto de *trans*-3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentilamina y cloro-indán-2-carbaldehído utilizando el mismo método de aminación reductora descrito en el ejemplo anterior. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, C₂₄H₂₈ClN₃ (m/e) calculado: 393,1972, observado: 394,2 (M+H).

Ejemplo 4

Hidrocloreto de *cis*-(S)-(5-Bromo-indán-2-ilmetil)-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-amina



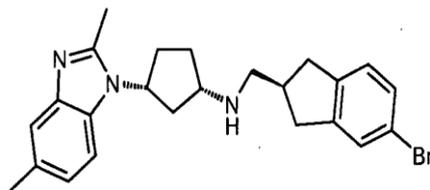
25 Se mezcló la sal hidrocloreto de *cis*-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina (104,5 mg, 0,33 mmoles) con (S)-5-bromo-indán-2-carbaldehído (75 mg, 0,33 mmoles) en 5 ml de metanol que contenía 5% de ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió cianoborohidruro sódico (20,5 mg, 0,33 mmoles) en 0,2 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó la mezcla y el residuo se extrajo con cloruro de metileno y solución concentrada de bicarbonato sódico. Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina y se evaporaron los solventes. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna flash utilizando 5% de metanol en cloruro de metileno. Se concentró la fracción pura y después se disolvió

30 en cloruro de metileno (2 ml). Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter (1 ml, 1N). Se evaporaron los solventes y se trituroó el residuo con éter y éter de petróleo. El material sólido se filtró, proporcionando el compuesto

deseado en forma de sal hidroclicuro (41 mg). La LC-MS mostró un único pico, $C_{25}H_{30}BrN_3$ (m/e) calculado: 451,1623, observado: 452,0 (M+H). $RMN-^1H$ (CD_3OD) δ 8,31 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,19-3,35 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (br d, 2H), 2,07-2,24 (m, 4H).

5 Ejemplo 5

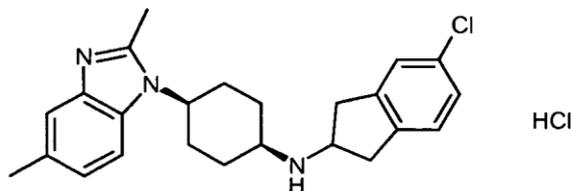
cis-(S)-(5-Bromo-indán-2-ilmetil)-[3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentil]-amina



10 Este compuesto se preparó a partir de hidroclicuro de *cis*-3-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclopentilamina y (S)-5-bromo-indán-2-carbaldehído utilizando el mismo método de aminación reductora indicado en el ejemplo anterior. La $RMN-^1H$ era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, $C_{24}H_{28}BrN_3$ (m/e) calculado: 437,1467, observado: 438,1 (M+H).

Ejemplo 6

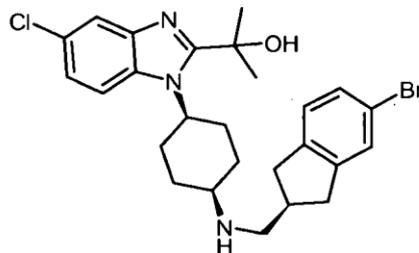
cis-(5-Cloro-indán-2-il)-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-amina; hidroclicuro



15 Este compuesto se preparó con el mismo método que para la preparación de *cis*-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil-indán-2-il-amina descrito en el ejemplo anterior. La $RMN-^1H$ era consistente con la estructura asignada. LRMS para $C_{24}H_{28}ClN_3$ (m/e) calculado: 393,1972, observado: 394,3 (M+H).

Ejemplo 7

cis-(S)-2-(1-{4-[(5-Bromo-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol

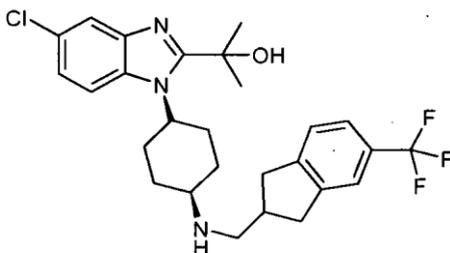


20 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidroclicuro de *cis*-2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il]-propán-2-ol y (S)-5-bromo-indán-2-carbaldehído. La LC-MS mostró un único pico, $C_{26}H_{31}BrClN_3O$ (m/e) calculado: 515,1339, observado: 516,1 (M+H). $RMN-^1H$ (CD_3OD) δ 7,96 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,03 (br s, 1H), 2,67-2,83 (m, 7H), 2,07 (m, 2H), 1,72 (br s, 10H).

25

Ejemplo 8

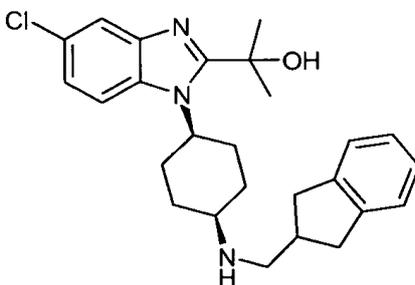
cis-2-(5-Cloro-1-{4-[(5-trifluorometil-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol



Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-propán-2-ol y 5-trifluorometil-indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada, la LC-MS mostró un único pico, C₂₇H₃₁ClF₃N₃O (m/e), calculado: 505,2108, observado: 506,1 (M+H).

5 Ejemplo 9

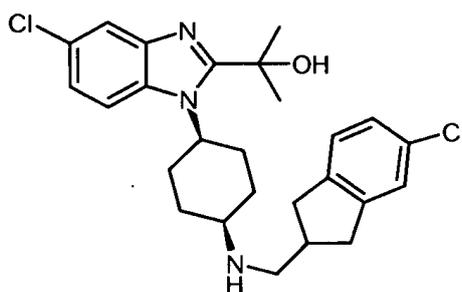
cis-2-(5-Cloro-1-{4-[(indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzimidazol-2-il)-propán-2-ol



10 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de 2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-propán-2-ol e indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, C₂₆H₃₂ClN₃O (m/e), calculado: 437,2234, observado: 438,2 (M+H).

Ejemplo 10

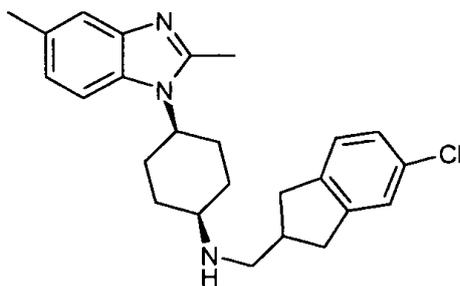
cis-2-(5-Cloro-1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzimidazol-2-il)-propán-2-ol



15 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-propán-2-ol y 5-cloro-indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, C₂₆H₃₁Cl₂N₃O (m/e) calculado: 4781,1844, observado: 472,1 (M+H).

Ejemplo 11

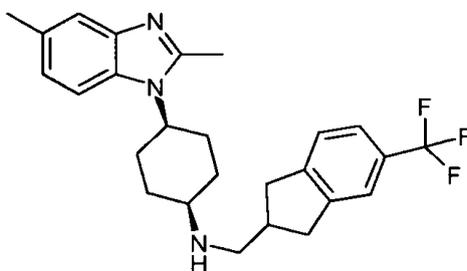
cis-(5-Cloro-indán-2-ilmetil)-[4-(2,5-dimetil-benzimidazol-1-il)-ciclohexil]-amina



Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-4-(2,5-dimetilbenzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina y 5-cloro-indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, C₂₅H₃₀ClN₃ (m/e), calculado: 407,2128, observado: 408,2 (M+H).

5 Ejemplo 12

***cis*-[4-(2,5-Dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-(5-trifluorometil-indán-2-ilmetil)-amina**

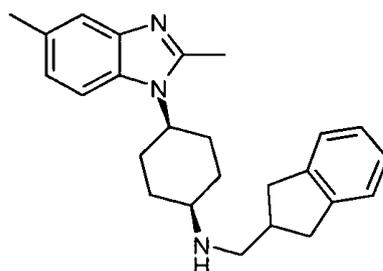


Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-4-(2,5-dimetilbenzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina y 5-trifluorometil-indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada, la LC-MS mostró un único pico, C₂₆H₃₀F₃N₃ (m/e), calculado: 441,2392, observado: 442,2 (M+H).

10

Ejemplo 13

***cis*-[4-(2,5-Dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-indán-2-ilmetil-amina**

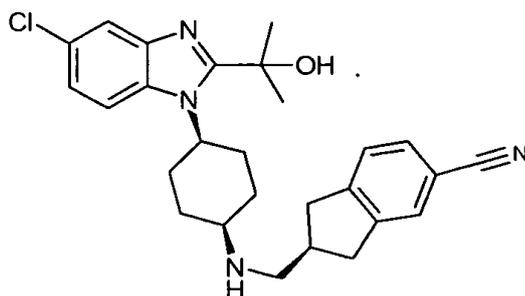


Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-4-(2,5-dimetilbenzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina e indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada. La LC-MS mostró un único pico, C₂₅H₃₁N₃ (m/e), calculado: 373,2518, observado: 374,2 (M+H).

15

Ejemplo 14

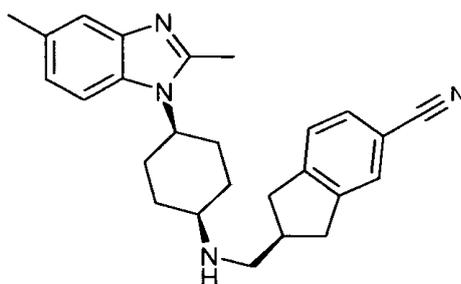
***cis*-(S)-2-((4-[5-Cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino)-metil)-indán-5-carbonitrilo**



5 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-propán-2-ol y (S)-5-ciano-indán-2-carbaldehído. La LC-MS mostró un único pico, $C_{27}H_{31}ClN_4O$ (m/e), calculado: 462,2186, observado: 463,2 (M+H). RMN- 1H (CD_3OD) δ 7,96 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,75-2,97 (m, 8H), 2,01 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,68 (m, 4H).

Ejemplo 15

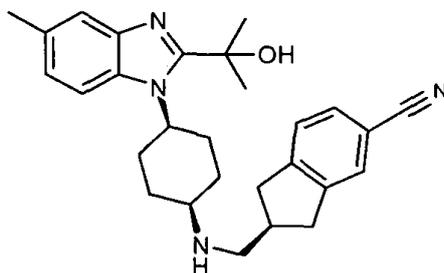
cis-(S)-2-([4-(2,5-Dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamino]-metil)-indán-5-carbonitrilo



10 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamina y (S)-5-ciano-indán-2-carbaldehído. La RMN- 1H era consistente con la estructura asignada, la LC-MS mostró un único pico, $C_{26}H_{30}N_4$ (m/e), calculado: 398,2470, observado: 399,3 (M+H).

Ejemplo 16

cis-(S)-2-([4-[2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino]-metil)-indán-5-carbonitrilo

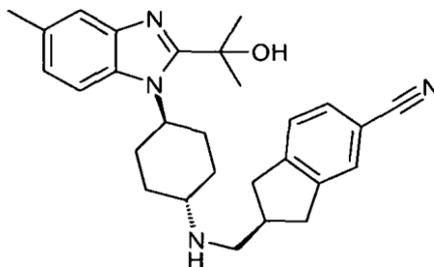


15 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de 2-[1-(4-aminociclohexil)-5-metil]-1H-benzimidazol-2-il]-propán-2-ol (preparado en forma de mezcla de isómeros *cis/trans*) y (S)-2-formil-indán-5-carbonitrilo a través del mismo método de aminación reductora descrito anteriormente. La mezcla cruda se separó mediante cromatografía de columna flash utilizando cloruro de metileno y metanol (20:1 a 10:1). La fracción con menor tiempo de retención (R_f más alto) proporcionó *cis*-(S)-2-([4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino]-metil)-indán-5-carbonitrilo. El análisis de la RMN- 1H confirmó la conformación *cis* del ciclohexano. La LC-SM mostró un único pico, $C_{28}H_{34}N_4O$ (m/e), calculado: 442,2733, observado: 443,3 (M+H). RMN- 1H (CD_3OD) δ 7,82 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,71-2,93 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 1,98 (br d, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,64 (m, 4H).

20

Ejemplo 17

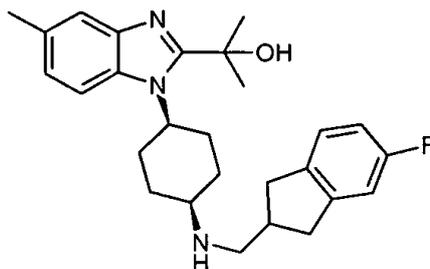
***trans*-(S)-2-({4-[2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo**



5 Este compuesto se aisló como el segundo isómero (fracción posterior) en la preparación de *cis*-(S)-2-({4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo. El análisis de la RMN-¹H confirmó la conformación *trans* del ciclohexano. La LC-MS mostró un único pico, C₂₈H₃₄N₄O (m/e), calculado: 442,2733, observado: 443,2 (M+H).

Ejemplo 18

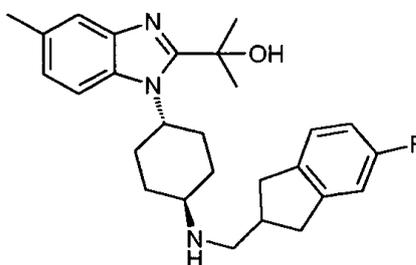
***cis*-2-(1-{4-[(5-Fluoro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol**



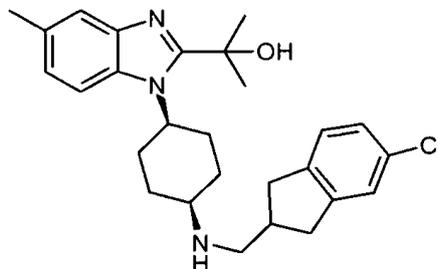
10 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloruro de 2-11-(4-aminociclohexil)-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol (preparado en forma de mezcla de isómeros *cis/trans*) y 5-fluoro-indán-2-carbaldehído. La menos polar de las dos sustancias aisladas mediante cromatografía proporcionó *cis*-2-(1-{4-[(5-fluoro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol. El análisis de la RMN-¹H
15 confirmó la conformación *cis* del ciclohexano. La LC-MS mostró un único pico, C₂₇H₃₄FN₃O (m/e), calculado: 435,2686, observado: 436,3 (M+H).

Ejemplo 19

***trans*-2-(1-{4-[(5-Fluoro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol**



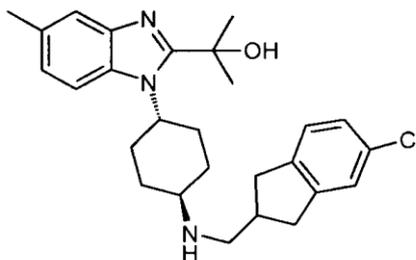
20 Este compuesto se aisló como el segundo y más polar producto en la preparación de *cis*-2-(1-{4-[(5-fluoro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol. El análisis de la RMN-¹H confirmó la conformación *trans* del ciclohexano. La LC-MS mostró un único pico, C₂₇H₃₄FN₃O (m/e), calculado: 435,2686, observado: 436,3 (M+H).

Ejemplo 20***cis*-2-(1-{4-[(5-Cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol**

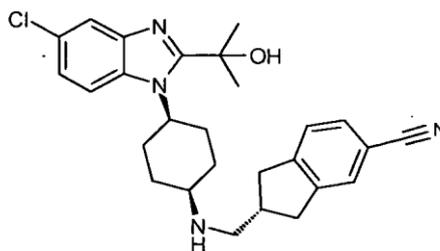
5 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloruro de 2-[1-(4-aminociclohexil)-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il]-propán-2-ol (preparado en forma de mezcla de isómeros *cis/trans*) y 5-cloro-indán-2-carbaldehído. La menos polar de las dos sustancias aisladas mediante cromatografía proporcionó *cis*-2-(1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol. El análisis de la RMN-¹H confirmó la conformación *cis* del ciclohexano. La LC-MS mostró un único pico, C₂₇H₃₄ClN₃O (m/e), calculado: 451,2390, observado: 452,3 (M+H). RMN-¹H (CD₃OD) δ 7,83 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20(s, 1H) 7,17(d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 2,73-2,85 (m, 7H), 2,43 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,68 (m, 4H).

Ejemplo 21***trans*-2-(1-{4-[(5-Cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol**

15



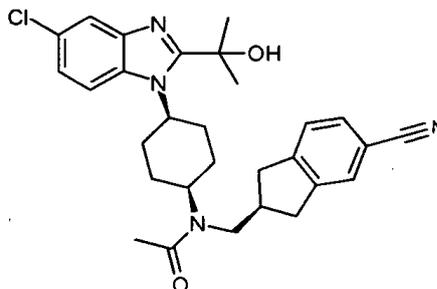
20 Este compuesto se aisló como la segunda y más polar sustancia en la preparación de *cis*-2-(1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol. El análisis de la RMN-¹H confirmó la conformación *trans* del ciclohexano. La LC-MS mostró un único pico, C₂₇H₃₄ClN₃O (m/e), calculado: 451,2390, observado: 452,3 (M+H).

Ejemplo 22***cis*-(R)-2-({4-[5-Cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1H-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo**

Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-propán-2-ol y (R)-5-ciano-indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada, la LC-MS mostró un único pico, C₂₇H₃₁ClN₄O (m/e), calculado: 462,2186, observado: 463,2 (M+H).

Ejemplo 23

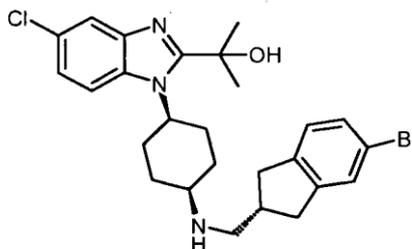
5 *cis*-(S)-N-{4-[5-Cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil}-N-(5-ciano-indán-2-il-metil)-acetamida



A una solución de *cis*-(S)-2-({4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino}-metil)-indán-5-carbonitrilo (25 mg, 0,054 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió trietilamina (11 mg, 0,108 mmoles), cloruro de acetilo (5 mg, 0,063 mmoles) y una cantidad traza de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la solución se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguido de solución hipersalina. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano y acetato de etilo en presencia de metanol al 4%, proporcionando *cis*-(S)-N-{4-[5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil}-N-(5-ciano-indán-2-il-metil)-acetamida (15 mg). La LC-MS mostró un único pico, C₂₉H₃₃ClN₄O₂ (m/e), calculado: 504,2292, observado: 505,3. RMN-1H (CD₃OD) δ 7,67 (br, 1H) 7,59 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,57 (m, 1 H), 3,48 (br d, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,59 (br, 2H), 2,32 (br, 1H), 2,1 (br s, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,72 (s, 6H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 24

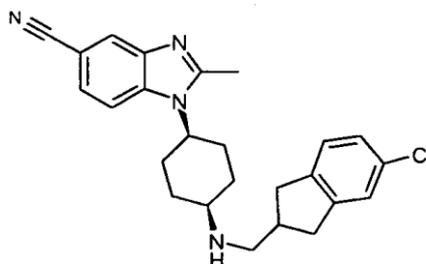
20 *cis*-(R)-2-(1-{4-[(5-Bromo-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-propán-2-ol



Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocloreto de *cis*-2-[1-(4-aminociclohexil)-5-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-propán-2-ol y (R)-5-bromo-indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada, la LC-MS mostró un único pico, C₂₆H₃₁BrClN₃O (m/e), calculado: 515,1339, observado: 516,2 (M+H).

25 Ejemplo 25

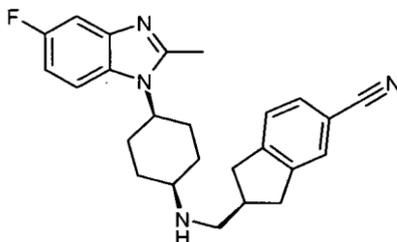
cis-1-{4-[(5-Cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-2-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo



Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocioruro de *cis*-1-(4-aminociclohexil)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo y 5-cloro-indán-2-carbaldehído. La RMN-¹H era consistente con la estructura asignada, LC-MS mostró un único pico, C₂₅H₂₇CIN₄ (m/e), calculado: 418,1924, observado: 491,2 (M+H).

Ejemplo 26

5 *cis*-(S)-2-[[4-(5-Fluoro-2-metil-benzimidazol-1-il)-ciclohexilamino]-metil]-indán-5-carbonitrilo



10 Este compuesto se preparó a partir de la sal hidrocioruro de *cis*-4-(5-fluoro-2-metil-benzimidazol-1-il)-ciclohexilamina y (S)-2-formil-indán-5-carbonitrilo mediante el mismo método de aminación reductora descrito anteriormente. La LC-MS mostró un único pico, C₂₅H₂₇FN₄ (m/e), calculado: 402,2220, observado: 403,2 (M+H), RMN-¹H (CD₃OD) δ 7,82 (q, 1 H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 2,65-2,90(m, 7H), 2,61 (s, 3H), 1,99 (br d, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,65 (br d, 2H).

Ejemplo 27

Ensayo de unión a filtro del MCHR

15 Se llevó a cabo un ensayo de unión competitiva en placas de filtros de fibra de vidrio de tipo B de 0,65 μm MultiScreen (96 pocillos, Millipore). Las placas MultiScreen se trataron previamente mediante incubación con solución al 0,5% de polivinilpirrolidona que contenía BSA al 1% y Tween-20 al 0,1% durante 12 horas a 4°C y se lavó cinco veces con tampón Tris 10 mM helado, pH 7,5, seguido de la incubación con 200 μl de tampón de unión (HEPES 50 mM, CaCl₂ 2,5 mM, BSA 0,05 mM, fenantrolina 1 mM, Triton X-100 0,03 mM) durante 5 minutos a temperatura ambiente y las placas se drenaron antes de las reacciones de unión. El ensayo de unión se llevó a cabo mediante preincubación de 2,8 μg de membranas procedentes de células CHO-K1 que expresaban establemente los receptores MCHR1 humanos recombinantes, y diversas concentraciones (concentración final: 0,059 nM a 45 μM) de MCH no marcada o de antagonistas en tampón de unión durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción de competición se inició mediante la adición una concentración final (0,2 nM) de [Phe¹³][¹²⁵I][Tyr¹⁹]-MCH (PerkinElmer). El volumen final de la reacción era 90 μl en cada pocillo. Tras un tiempo de incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante filtración rápida en placas de filtración de 96 pocillos. Tras la terminación de las reacciones de unión, los filtros se lavaron con tampón de unión helado (4x200 μl) y se secaron al aire durante 30 minutos. Se añadió cóctel de centelleo (60 μl) a cada pocillo y se determinó la radioactividad unida a las placas utilizando un lector de palcas Micro-beta (Wallace/PerkinElmer). La potencia de inhibición del antagonista se expresa como IC₅₀, la concentración de compuesto a la que la unión de MCH marcada radioactivamente con MCHR1 se ha inhibido al 50%. Se indican las potencias en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1

Ejemplo	Actividad en ensayos de unión a MCHR. A=IC ₅₀ <0,01 μM; B=IC ₅₀ <0,1 μM; C=IC ₅₀ <1 μM
1	C
2	C
3	C
4	B
5	C
6	B
7	B
8	C
9	B

10	B
11	B
12	C
13	C
14	A
15	B
16	A
17	C
18	B
19	C
20	B
21	C
22	A
23	C
24	B
25	B
26	A

Los compuestos se sometieron a ensayo para su actividad de inhibición de la unión de MCH a MCHR. Los resultados para los cinco compuestos seleccionados de entre los Ejemplos en la Parte II, anteriormente, en la Tabla 2, a continuación.

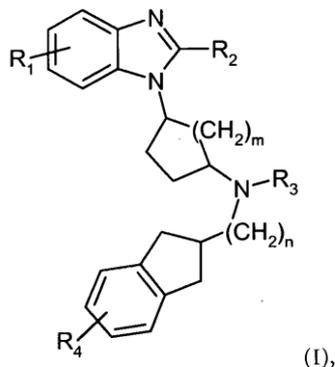
5

Tabla 2

Ejemplo	IC₅₀ del MCHR (nM)	Ki (nM)
7	24	19
14	2,2	1,8
20	26	21
23	193	154
26	3,0	2,0

REIVINDICACIONES

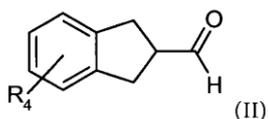
1. Compuesto de fórmula general (I):



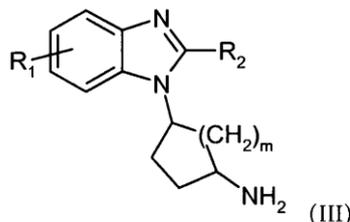
en la que:

- 5 R_1 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, halo y ciano,
 R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆,
 R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo,
- 10 R_4 se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, halo, haloalquilo C₁-C₆ y ciano,
 m es 1 ó 2, y
 n es 0 ó 1,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:
 R_1 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo y ciano,
 R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆,
 R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y arilo,
- 20 R_4 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆ y ciano,
 m es 1 ó 2, y
 n es 0 ó 1,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que:
- 25 R_1 es alquilo C₁-C₆, halo o ciano, y
 R_3 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que:
 R_2 es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆, y
 R_4 es halo o ciano.
- 30 5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_1 es alquilo C₁-C₆, halo o ciano.
6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1a 5, en el que R_1 es halo o ciano.

7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ es metilo o cloro.
8. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₂ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆.
- 5 9. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₂ es alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆.
10. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₂ es metilo o 2-hidroarilpropilo.
11. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 10, en el que R₃ es hidrógeno o acetilo.
- 10 12. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R₃ es hidrógeno.
13. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 12, en el que R₄ es hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₆ o ciano.
14. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 13, en el que R₄ es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluorometilo o ciano.
- 15 15. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 13, en el que R₄ es bromo, cloro, flúor, trifluorometilo o ciano.
16. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que m es 2.
17. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que n es 1.
- 20 18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:
- cis*-(S)-2-(1-{4-[(5-bromo-indán-2-ilmetil)-amino]-cicloheacil}-5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,
- cis*-2-(5-cloro-1-{4-[(indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,
- cis*-(5-cloro-indán-2-ilmetil)-[4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexil]-amine,
- 25 *cis*-(S)-2-({4-[5-cloro-2-1-hydroxy-1-metil-etil]-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino)-metil)-indán-5-carbonitrilo,
- cis*-(S)-2-({4-(2,5-dimetil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamino)-metil)-indán-5-carbonitrilo,
- cis*-(S)-2-({4-[2-(1-hydroxy-1-metil-etil)-5-metil-benzoimidazol-1-il]-ciclohexilamino)-metil)-indán-5-carbonitrilo,
- cis*-2-(1-{4-[(5-cloro-indán-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propán-2-ol,
- 30 *cis*-(S)-N-{4-[5-cloro-2-(1-hydroxy-1-metil-etil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil}-N-(5-cyano-indán-2-ilmetil)-acetamida,
- cis*-(R)-2-({4-[5-cloro-2-(1-hydroxy-1-metil-ethyl)-benzoimidazol-1H-il]-ciclohexilamino)-metil)-indán-5-carbonitrilo,
- cis*-(S)-2-({4-(5-fluoro-2-metil-benzoimidazol-1-il)-ciclohexilamino)-metil)-indán-5-carbonitrilo,
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 19. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
20. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.
- 40 21. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la utilización para el tratamiento de obesidad, hiperfagia, ansiedad o depresión.
22. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de obesidad, hiperfagia, ansiedad o depresión.
- 45 23. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la aminación reductora de un compuesto de fórmula (II):



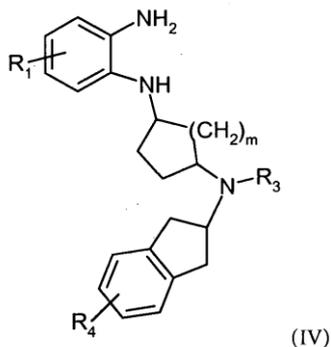
en la que R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con una amina de fórmula (III):



5 en la que R_1 , R_2 y m son tal como se define en la reivindicación 1, mediante la utilización de NaCNBH_3 o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que n es 1,

y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 24. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la ciclización de anillos de un compuesto de fórmula (IV):



en la que R_1 , R_3 , R_4 , m y n son tal como se ha definido en la reivindicación 1, con un ácido carboxílico de fórmula (V):



15 en la que R_2 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I), en la que n es 0 y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.