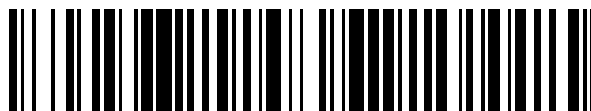


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 738**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2009 E 09744693 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2352729**

54 Título: **Compuestos antagonistas del receptor melanocortina, procesos para prepararlos y uso de los mismos en medicina humana y cosmética**

30 Prioridad:

04.11.2008 US 111188 P

04.11.2008 FR 0857499

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

07.08.2014

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)**

**Les Templiers 2400 Route des Colles
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**BOUX-PETER, CLAIRE;
CARLAVAN, ISABELLE;
SOULET, CATHERINE;
PARNET, VÉRONIQUE y
VOEGEL, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 483 738 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos antagonistas del receptor melanocortina, procesos para prepararlos y uso de los mismos en medicina humana y cosmética

5 La invención se refiere a nuevos compuestos como productos antagonistas de uno o más receptores de la melanocortina. La invención también se refiere a un proceso para prepararlos y a su uso terapéutico.

10 Las melanocortinas forman la familia de péptidos reguladores que se sintetizan por medio de un proceso post-traduccional de la hormona proopiomelanocortina (POMC – 131 aminoácidos de longitud). La POMC da lugar a la producción de tres clases de hormonas: melanocortinas, hormona adrenocorticotropina y varias endorfinas, por ejemplo la lignotropina (Cone, y col., Recent Prong. Horm. Res., 51: 287-317, (1996); Cone y col., Ann. N.Y. Acad. Sc., 31: 342-363, (1993).

15 Los receptores de la melanocortina (MCR) forman parte de la superfamilia de los GPCR con siete dominios transmembrana. Hasta la fecha, se han identificado cinco subtipos de receptor, MC1-5R, en mamíferos. Un grupo endógeno de péptidos se unen a los MCR con efectos agonistas o antagonistas, por ejemplo las hormonas estimulantes de melanocitos (MSH), hormona adrenocorticotropa (ACTH), y las proteínas Agouti y derivados de las mismas. Sin embargo, el receptor MC3R es una excepción, que se une solamente con la ACTH (principal distinción farmacológica del receptor de la ACTH con otros receptores de melanocortina, Schioth y col., Life Sciences (1996), 59(10), 797-801).

25 Los MCR tienen varios papeles fisiológicos. El MC1R regula la formación de melanina en la piel, y tiene un papel en la regulación del sistema inmunitario. El MC2R regula la producción de corticosteroides en las glándulas adrenales. Los receptores MC3R y MC4R tienen un papel en el control de la ingesta de comida y el comportamiento sexual. El MC5R está implicado en la regulación de las glándulas exocrinas (Wikberg, Jarl E.S., Melanocortin receptors: perspectives for novel drugs. European Journal of Pharmacology (1999), 375(1-3), 295-310. Wikberg, Jarl E.S., Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2001), 11(1), 61-76).

30 El uso potencial de los MCR como dianas para medicamentos para tratar patologías importantes tales como la obesidad, diabetes, afecciones inflamatorias y disfunción sexual aumenta la necesidad de compuestos que muestren una alta especificidad hacia un subtipo en particular. Sin embargo, construir un modelo de medicamentos selectivos para los subtipos de receptor ligeramente diferentes, es una tarea difícil que debería simplificarse a la luz del conocimiento detallado en cuanto a los determinantes de la interacción entre el ligando y receptor.

35 El solicitante ha descubierto ahora, sorprendente e inesperadamente, que ciertos compuestos de la fórmula (I), que es el sujeto de la presente invención, son antagonistas selectivos de MC4-R.

40 Las patologías descritas se han asociado con disfunción del receptor MC4 en lo que respecta a la regulación del peso (homeostasis), disfunciones sexuales, depresión y ansiedad (Chaki y col, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007, 1145-1151), y huesos (Cart overexpression is the only identifiable cause of high bone mass in melanocortin 4 receptor deficiency, Endocrinology, 2006 Jul; 147(7):3196-202).

45 Se puede hacer mención en particular a trastornos asociados con la pérdida de peso (incluyendo la pérdida involuntaria de peso) tales como anorexia. Se puede hacer mención también a la caquexia (The role of central melanocortins in cachexia, Contemporary Endocrinology: Energy Metabolism and Obesity: Research and Clinical Applications, pp. 59-68) e indicaciones relacionadas tales como la sarcopenia (Cofemer 2008 by P. Dehail), enfermedades catabólicas, y caquexia relacionada con el cáncer o VIH. Específicamente, la caquexia se define de aquí en adelante como una debilidad profunda del cuerpo (pérdida de peso, atrofia muscular, etc.), asociada con una desnutrición muy importante. La caquexia no es una enfermedad en sí misma, sino el síntoma de otra. Se puede producir por anorexia (incluso en el caso de una persona en la que la pérdida de peso no es voluntaria), un cáncer (caquexia relacionada con el cáncer, producida por sustancias segregadas por el tumor, *caquexinas*), enfermedades crónicas (COPD, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal) o incluso ciertas enfermedades infecciosas (por ejemplo tuberculosis y SIDA, o ciertas enfermedades autoinmunes).

Las patentes WO 02/070 511, WO 02/079 146 y WO 02/069 905 reivindican el uso de moduladores de los receptores de melanocortina, más particularmente MC1-R y MC4-R.

60 La patente US/2004/006067 describe compuestos moduladores de los receptores de melanocortina que no comprenden un grupo úrico.

Chen describe recientes avances en el descubrimiento de ligandos no peptídicos del receptor MC4-R (Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 45, p. 111-167).

65

Chen y col. describen el uso de antagonistas selectivos de MC4-R como tratamiento potencial para la caquexia (Current Topics in Medicinal Chemistry 2007, 1131-1136).

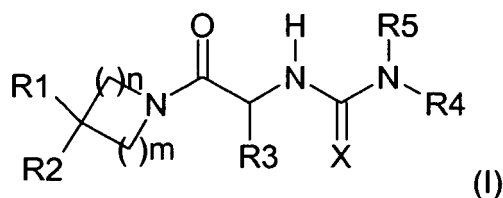
5 Pontillo y col. describen compuestos de fenilpiperazina sustituidos antagonistas de los receptores MC4, cuya administración hace posible aumentar la ingesta de alimentos en ratones (A potent and selective non-peptide antagonist of the melanocortin-4 receptor induces food intake in satiated mice - Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15(2005) 2541-46).

10 Vos y col. describen la identificación de una nueva serie de antagonistas del MC4-R (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16(2006) 2302-2305).

Chen y col. describen la identificación de nuevos antagonistas selectivos de MC4-R derivados de fenilpiperazinas y de piridinilpiperazinas (Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 6356-6366).

15 Ahora, el solicitante ha demostrado, inesperadamente, que ciertos compuestos de la fórmula (I) como se describen de aquí en adelante, tienen propiedades antagonistas para el receptor de melanocortina, y en particular para los receptores del tipo MC4.

20 Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) que se indica a continuación:



en la que:

25 R1 representa un átomo de hidrógeno, un arilo, un arilo sustituido, un alquilo, un cicloalquilo o un cicloalquilalquilo,

R2 representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo inferior, un alquilo inferior sustituido, un alquilo superior, un alquilo superior sustituido, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior, un alcoxi inferior sustituido, un alcoxi superior, un alcoxi superior sustituido, un cicloalquilalcoxi, un aciloxi, un acilo, un alcoxycarbonilo, una carboxamida, un ácido carboxílico, un ciano, o un amino disustituido con un acilo y un arilo o alquilo,

30 R3 representa un aralquilo o un aralquilo sustituido,

R4 representa un heteroaralquilo o un heteroaralquilo sustituido,

R5 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

35 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
n, m pueden ser igual a 1 ó 2;

40 y también las sales y enantiómeros correspondientes y están caracterizados por que tienen actividad antagonista con respecto al receptor MC4-R. En particular, su actividad antagonista con respecto al receptor MC4-, CE50, es menor o igual a 60 nM.

Entre las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, puede hacerse mención preferiblemente a las sales con un ácido orgánico o con un ácido mineral.

45 Los ácidos minerales adecuados son, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido oxálico y ácido tartárico.

50 Los compuestos de fórmula general (I) también pueden existir en forma de hidratos o solvatos con agua o con un disolvente.

55 Los disolventes adecuados para formar solvatos o hidratos son, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo etanol o isopropanol, o agua.

De acuerdo con la presente invención, el término "arilo" representa un fenilo o naftilo sin sustituir.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "arilo sustituido" representa un fenilo o un naftilo sustituido con uno o más grupos de átomos elegidos entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

5 De acuerdo con la presente invención, el término "cicloalquilo" representa una cadena basada en hidrocarburo cíclica saturada que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

De acuerdo con la presente invención, el término "hidroxilo" se refiere al grupo OH.

10 De acuerdo con la presente invención, el término "amino" se refiere al grupo NH₂.

De acuerdo con la presente invención, el término "ciano" representa el grupo CN.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "ácido carboxílico" representa el grupo CO₂H.

15 De acuerdo con la presente invención, el término "acilo" representa un formilo o un carbonilo sustituido con un alquilo, un cicloalquilo o un cicloalquilalquilo.

20 De acuerdo con la presente invención, el término "alquilo" representa un alquilo inferior o alquilo superior sustituido o sin sustituir.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo inferior" representa una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o una cadena insaturada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y especialmente, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo.

25 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, o una cadena basada en hidrocarburo insaturada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo.

30 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo superior" representa una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono.

35 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo superior sustituidos" representa una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono y sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "átomo de halógeno" se refiera a átomos de cloro, flúor, yodo y bromo.

40 De acuerdo con la presente invención, el término "cicloalquilalquilo" representa un alquilo sustituido con un cicloalquilo.

45 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi inferior" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo inferior.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi inferior sustituido" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo inferior sustituido.

50 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi superior" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi superior sustituido" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior sustituido.

55 De acuerdo con la presente invención, el término "cicloalquilalcoxi" representa un átomo de oxígeno sustituido con un cicloalquilalquilo.

De acuerdo con la presente invención, el término "aciloxi" representa un átomo de oxígeno sustituido con un acilo.

60 De acuerdo con la presente invención, el término "alcoxicarbonilo" representa un carbonilo sustituido con un alcoxi, cicloalcoxi o un cicloalquilalcoxi.

65 De acuerdo con la presente invención, el término "carboxamida" representa un carbonilo sustituido con un monoalquilamino o un dialquilamino.

De acuerdo con la presente invención, el término "aralquilo" representa un alquilo sustituido con un arilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "aralquilo sustituido" representa un alquilo sustituido con un arilo sustituido.

5 De acuerdo con la presente invención, el término "heterociclo" representa una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada, cíclica o bicíclica, que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre O, S y N.

10 De acuerdo con la presente invención, la expresión "heterociclo sustituido" representa una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada, cíclica o bicíclica, que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre O, S y N sustituidos con uno o más grupos alquilo.

De acuerdo con la presente invención, el término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático.

15 De acuerdo con la presente invención, la expresión "heteroarilo sustituido" representa un heterociclo aromático sustituido con uno o más grupos alquilo.

De acuerdo con la presente invención, el término "heteroaralquilo" representa un alquilo sustituido con un heteroarilo.

20 De acuerdo con la presente invención, la expresión "heteroaralquilo sustituido" representa un alquilo sustituido con un heteroarilo sustituido.

25 Entre los compuestos de fórmula general (I) incluidos en el contexto de la presente invención, puede hacerse mención especialmente a los siguientes:

4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilamida de terc-butilo

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea

30 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1 H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea

4-ciclohexil-1-((R)-2-{3-[3-(3H-imidazol-4-il)propil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

35 4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]tioureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]tioureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

40 4-ciclohexil-1-((R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-Ciclohexil-1-(3-(4-metoxifenil)-2-{3-((R)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil)-ureido}propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

45 4-Ciclohexil-1-(3-(4-metoxifenil)-2-{3-((R)-2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]ureido)-propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

50 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-tioureido}propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea

55 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1 H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]tiourea

4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

60 4-ciclohexil-1-((R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

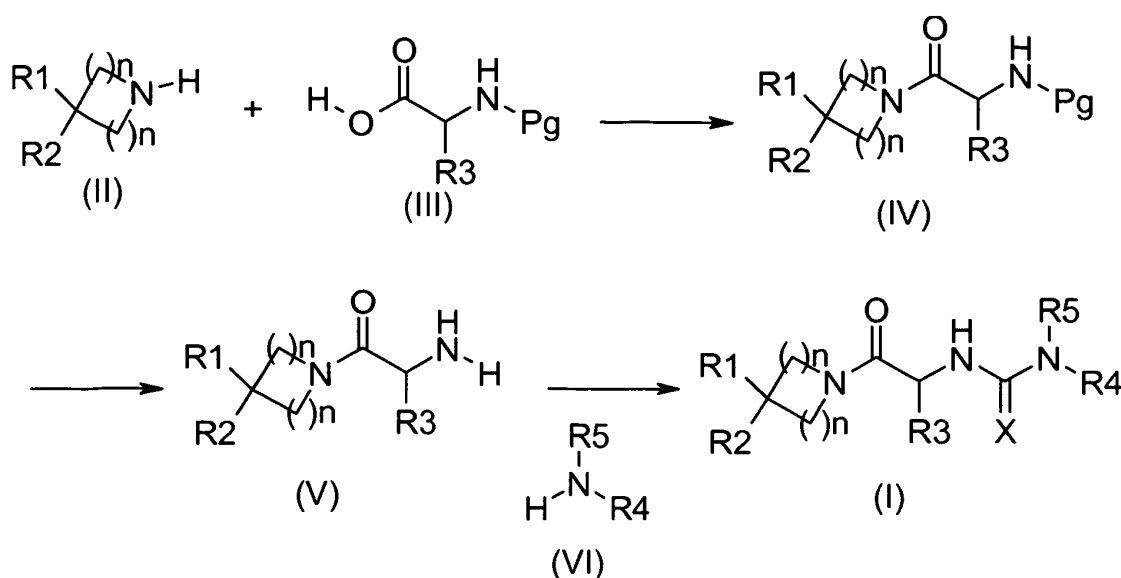
65 1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea

1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1 H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea

- 1-[[[(R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1 H-imidazol-4-il)propil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 5 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1 H-imidazol-4-il)propil]tiourea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[5-(1 H-imidazol-4-il)pentil]urea
 10 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1 H-imidazol-4-il)propil]tiourea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(2,4-diclorobencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)metil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea
 15 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]tiourea
- 20 y también las sales y enantiómeros correspondientes.

Los compuestos de fórmula general (I) se preparan de acuerdo con los esquemas de reacción generales presentados en la figura 1.

- 25 Usando el esquema de reacción 1 (figura 1):



- 30 De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante acoplamiento entre los intermedios de fórmula (II) y un aminoácido de fórmula (III) cuya función amina está protegida con un grupo protector Pg (por ejemplo un grupo Boc, CBz o Fmoc), en condiciones de acoplamiento peptídico convencionales (Han, S., Kim, Y. Tetrahedron, 2004, 60, 2447-2467; Albericio, F. Current Opinion in Chemical Biology, 2004, 8, 211-221; Humphrey, J., Chamberlin, R. Chem. Rev., 1997, 97, 2243-2266), usando, por ejemplo, como agente de acoplamiento clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o TBTU, y como base trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o dimetilformamida.
- 35

Los aminoácidos de fórmula general (IV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse a través de métodos descritos en la bibliografía (Williams, R. M., Synthesis of optically active α -amino acids, Pergamon Press, Oxford, 1989).

- 40 Los compuestos de fórmula (V) se obtienen mediante desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (IV), a través de métodos elegidos entre los conocidos por un experto en la técnica. Incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano, o acetato de etilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Boc, hidrogenación con el metal apropiado en tetrahydrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo CBz, y piperidina en acetonitrilo, por ejemplo en el caso de una protección con
- 45

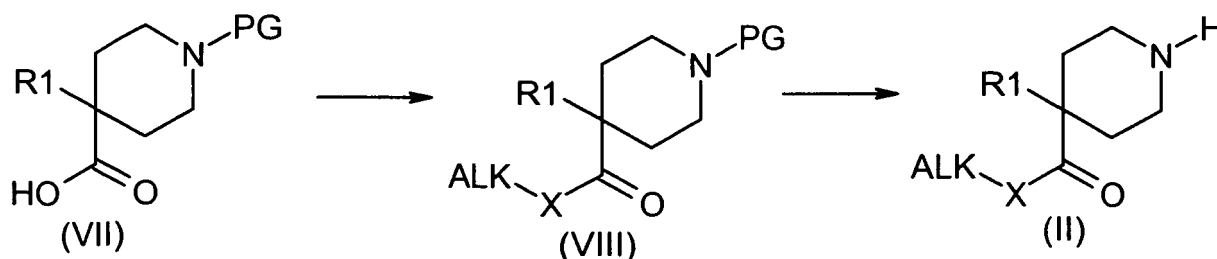
un grupo Fmoc.

En una etapa final, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse añadiendo las aminas de fórmula (VI) a isocianatos o isotiocianatos obtenidos partir de los compuestos (V) en diclorometano o dimetilformamida, por ejemplo. Los isocianatos pueden prepararse a partir de las aminas (V) en presencia de fosgeno, difosgeno o trifosgeno, por ejemplo. Los isotiocianatos pueden prepararse a partir de las aminas (V) en presencia de tiosfosgeno (Nowick J. S. y col., JOC (1996) 3929-3934), o tionocarbonato de bis(2-piridilo) (documento WO 2008/008 954), por ejemplo. Los compuestos de fórmula (I) también pueden sintetizarse añadiendo las aminas de fórmula (VI) a carbamatos activados obtenidos a partir de las aminas (V) en diclorometano o dimetilformamida, por ejemplo. La expresión "carbamato activado" se refiere, por ejemplo, a un grupo carbamato de para-nitrofenilo (Igarashi, T., Synlett (2007) 1436), que puede obtenerse añadiendo cloroformiato de para-nitrofenilo a la amina (V) en presencia de una base, que puede ser, por ejemplo, trietilamina en diclorometano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (II) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica, adaptados en función de la naturaleza de los sustituyentes R1 y R2. Los Esquemas 1 a 8 que se indican a continuación muestran ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (II).

Por ejemplo, cuando R2 contiene una cadena aciloxi o carboxamida, la preparación del compuesto (II, n, m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 1:

Esquema 1:



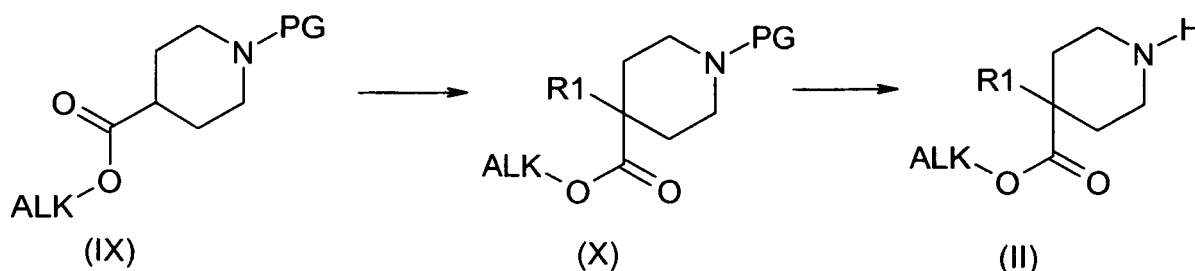
Se obtienen los compuestos de fórmula (VIII):

- cuando X es un oxígeno, por ejemplo, mediante esterificación de la función del ácido carboxílico de los compuestos (VII) usando los métodos descritos en la bibliografía, o
- cuando X es un nitrógeno, por ejemplo mediante la adición a una amina o a un cloruro de ácido obtenido a partir del ácido carboxílico (VII) usando métodos elegidos entre los conocidos por un experto en la técnica. Es especialmente posible usar cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en disolventes tales como diclorometano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (II) se obtienen mediante desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (VIII), a través de métodos elegidos entre los conocidos por un experto en la técnica. Incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano, o acetato de etilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Boc, hidrogenación con el metal apropiado en tetrahidrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo CBz, y piperidina en acetonitrilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Fmoc.

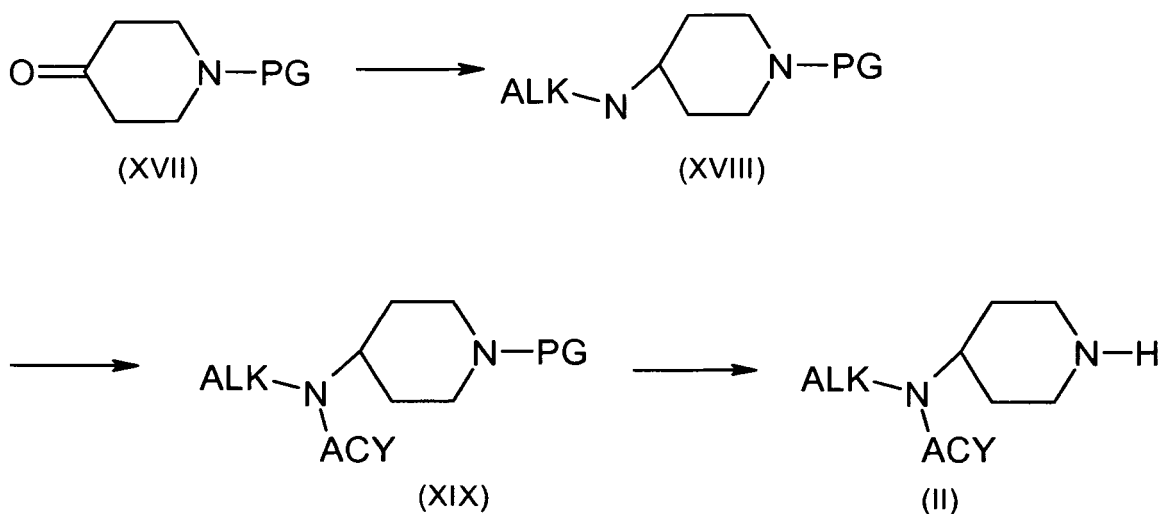
Por ejemplo, cuando R1 contiene un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y R2 contiene una cadena aciloxi, la preparación del compuesto (II, n, m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 2:

Esquema 2:



45

Esquema 5:

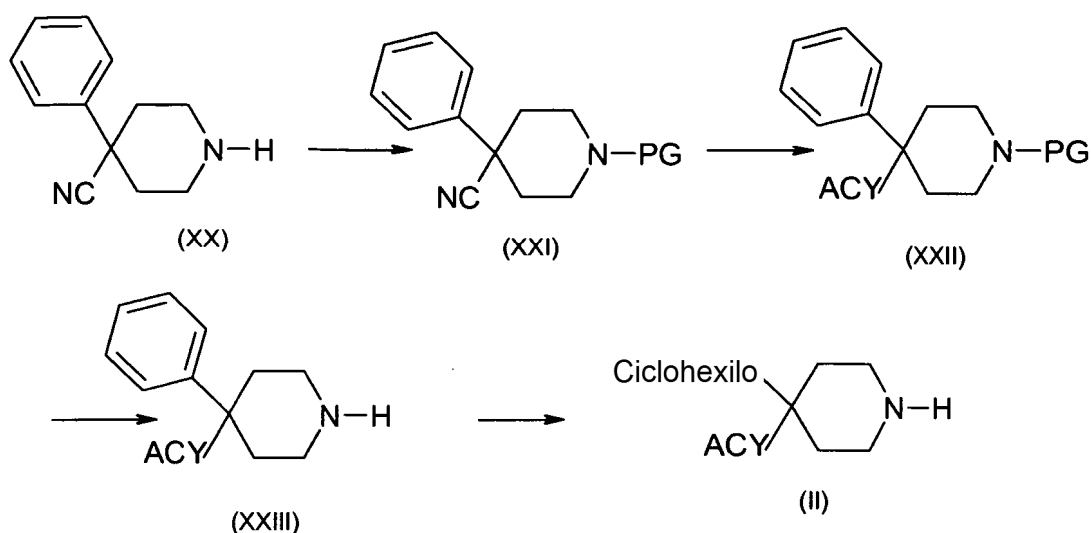


5 Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden obtenerse en condiciones de aminación reductora entre la cetona disponible en el mercado (XVII) y una amina en presencia de borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, por ejemplo. Después, las aminas secundarias (XVIII) pueden acilarse en presencia de una base tal como trietilamina y de un cloruro de ácido, por ejemplo, para dar los compuestos (XIX). Los compuestos de fórmula (II) se obtienen mediante desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XVIII), a través de métodos elegidos entre los conocidos por un experto en la técnica. Incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico

10 en diclorometano o acetato de etilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Boc, hidrogenación con el metal apropiado en tetrahidrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo CBz, y de piperidina en acetonitrilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Fmoc.

15 Por ejemplo, cuando R1 contiene un ciclohexilo y R2 contiene un grupo acilo, la preparación del compuesto (II, n = m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 6:

Esquema 6:

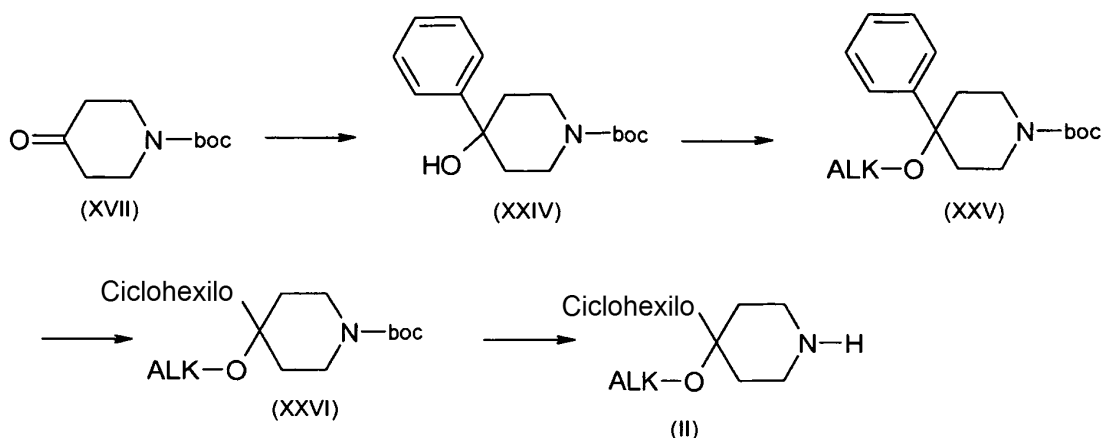


20 Después de la protección de la amina disponible en el mercado (XX) con un grupo tosilato, por ejemplo haciendo reaccionar cloruro de tosilato en presencia de una base tal como trietilamina en diclorometano, se obtienen los compuestos (XXI). Los compuestos de fórmula (XXII) se obtienen, por ejemplo, mediante la adición de un haluro de magnesio obtenido a partir de un alquilo en tolueno para dar la función nitrilo de los derivados (XXI) seguido de una hidrólisis en un medio ácido de la imina intermedia, que puede ser ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula

25 (XXIII) se obtienen mediante desprotección de la función amina en un medio ácido, que puede ser ácido sulfúrico en el caso de un grupo tosilato. Los compuestos (II) se obtienen, por ejemplo, mediante hidrogenación del compuesto (XXIII) en presencia de un catalizador, que puede ser rodio sobre alúmina y óxido de platino en dioxano, por ejemplo.

Por ejemplo, cuando R1 es un grupo ciclohexilo y R2 es un grupo alcoxi, la preparación del compuesto (II, n = m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 7:

Esquema 7:



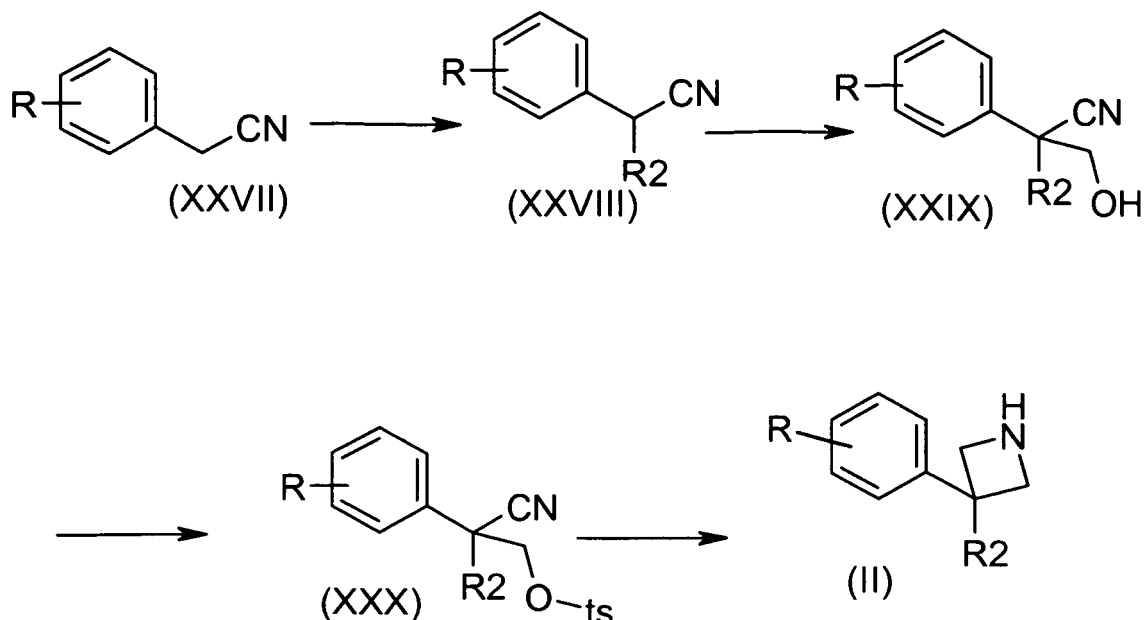
5

Los compuestos de fórmula (XXIV) se obtienen, por ejemplo, mediante la adición de un haluro de magnesio obtenido a partir de un fenilo para dar la cetona disponible en el mercado (XVII) seguido de alquilación del alcohol terciario de acuerdo con métodos descritos de forma convencional en la bibliografía, para dar los compuestos (XXV). Los compuestos (XXVI) se obtienen, por ejemplo, mediante hidrogenación del compuesto (XXV) en presencia de un catalizador, que puede ser rodio sobre alúmina u óxido de platino en dioxano, por ejemplo. Los compuestos de fórmula (II) se obtienen mediante desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XXVI), por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano o acetato de etilo.

10

Por ejemplo, cuando R1 es un grupo arilo y R2 contiene una cadena alquilo, la preparación del compuesto (II, n = m = 1) puede realizarse de acuerdo con el esquema 8:

Esquema 8:



20

Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la adición de una base, tal como hidruro sódico, en presencia de un derivado halogenado obtenido a partir de R2 para dar los derivados de nitrilo disponibles en el mercado (XXVII). Los alcoholes primarios (XXIX) pueden sintetizarse a partir de los derivados de nitrilo (XXVIII) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico y paraformaldehído. La función del alcohol primario de los compuestos (XXIX) puede convertirse en sulfonato en presencia de una base, que puede ser trietilamina, y de cloruro de tosilo, por ejemplo. Los compuestos de azetidina (II) pueden sintetizarse mediante ciclación intramolecular entre una función amina obtenida después de la reducción de la función nitrilo, por ejemplo,

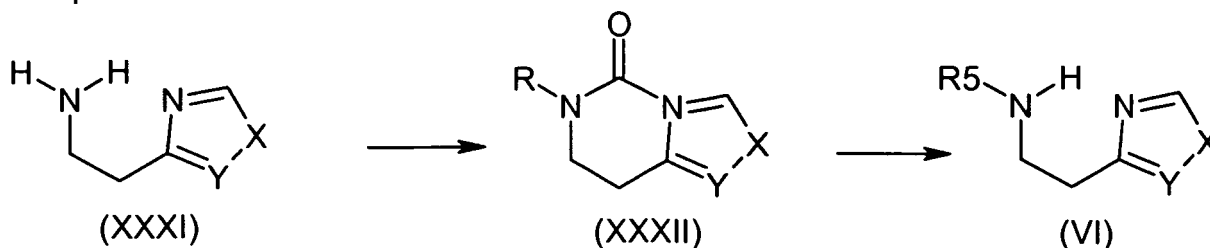
25

en presencia de hidruro de litio y aluminio y la función tosilato.

5 Los compuestos de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica, adaptados en función de la naturaleza de los sustituyentes R4 y R5. Los esquemas 9 a 11 que se indican a continuación presentan ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (VI).

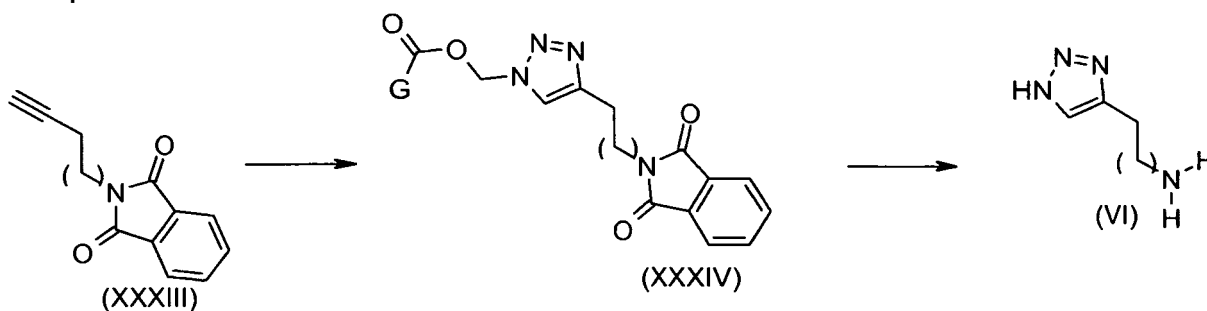
10 Por ejemplo, cuando R5 es un grupo alquilo y R4 contiene un grupo heteroaralquilo, la preparación del compuesto (VI) puede realizarse, por ejemplo, siguiendo un protocolo descrito en la bibliografía (Durant G. J., Emmet J. C., Ganellin C. R., Roe A. M., (1973) Br. Pat. 1 341 375) como se describe en el esquema 9:

Esquema 9:



15 Por ejemplo, cuando R4 contiene un heterociclo 1,2,3-triazol, la preparación del compuesto (VI) puede realizarse de acuerdo con el esquema 10:

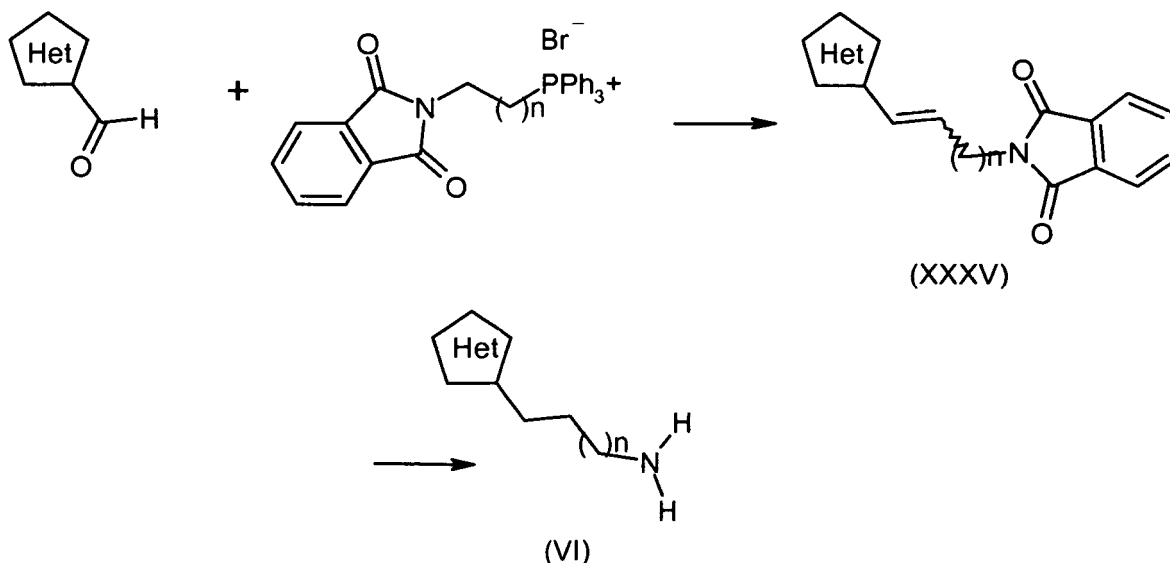
Esquema 10:



20 Los compuestos de fórmula (XXXIV) pueden prepararse a través de métodos descritos en la bibliografía (Loren J. C., Synlett, 2005, 2847-2850) seguidos de escisión en un medio básico en presencia, por ejemplo, de hidróxido sódico, para dar los compuestos (VI).

25 Por ejemplo, cuando R4 contiene un heteroaralquilo, la preparación del compuesto (VI) puede realizarse de acuerdo con el esquema 11:

Esquema 11:



Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a través de métodos descritos en la bibliografía (Wolin R., BOMCL, 1998, 2157) a través de una reacción de Wittig entre aldehídos sustituidos con heteroarilos e iluros disponibles en el mercado para formar los alquenos (XXXV) seguidos de una hidrogenación del doble enlace e hidrazinólisis de la ftalimida para generar los compuestos (VI).

Una materia de estudio de la presente invención también son los compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente, como medicamentos.

Una materia de estudio de la presente invención también son los compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente, para el tratamiento de las siguientes patologías:

- regulación del peso (homeostasis) y trastornos relacionados con la pérdida de peso (incluyendo la pérdida involuntaria de peso) o la ganancia de peso, tales como la anorexia, obesidad, caquexia e indicaciones relacionadas, por ejemplo sarcopenia, enfermedades catabólicas, caquexia relacionada con el cáncer, enfermedades pulmonares crónicas (COPD), insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, y ciertas enfermedades infecciosas (tuberculosis, SIDA) o ciertas enfermedades autoinmunes,
- regulación de la ingesta de alimentos y trastornos alimentarios,
- patologías óseas.

Una materia de estudio de la presente invención también es el uso de los compuestos de la fórmula (I) como se han definido anteriormente para la preparación de una composición para tratar las siguientes patologías:

- regulación del peso (homeostasis) y trastornos relacionados con la pérdida de peso (incluyendo la pérdida involuntaria de peso) o la ganancia de peso, tales como la anorexia, obesidad, caquexia e indicaciones relacionadas, por ejemplo sarcopenia, enfermedades catabólicas, caquexia relacionada con el cáncer, enfermedades pulmonares crónicas (COPD), insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, y ciertas enfermedades infecciosas (tuberculosis, SIDA) o ciertas enfermedades autoinmunes,
- regulación de la ingesta de alimentos y trastornos alimentarios,
- patologías óseas.

Una materia de estudio de la presente invención también es una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Una materia de estudio de la presente invención también es una composición farmacéutica que se pretende para tratar los malestares mencionados anteriormente, que se caracteriza por que comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable que es compatible con el modo de administración seleccionado para la misma, un compuesto de la fórmula (I) general en uno de sus enantiómeros, o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

La expresión "soporte farmacéuticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la piel, membranas mucosas y los tegumentos.

La administración de la composición de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, tópica u ocular. Preferentemente, la composición farmacéutica se envasa en una forma que es adecuada para la aplicación tópica.

5 A través de la vía oral, la composición puede estar en forma de comprimidos, cápsulas de gel, comprimidos recubiertos, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, suspensiones, o microsferas, nanosferas o vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada. A través de la vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se administran generalmente por vía oral o sistémica a una dosis diaria desde aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal en una o más tomas de dosificación.

Los compuestos se utilizan por vía sistémica a una concentración generalmente de entre 0,001% y 10% por peso y preferentemente entre 0,01% y 1% por peso con respecto al peso de la composición.

15 A través de la vía tópica, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se pretende más particularmente para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas, y puede estar en forma líquida, de pasta o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, detergentes sintéticos, soluciones, geles, aerosoles, espumas, suspensiones, barras, champús o bases de lavado. También
20 pueden estar en forma de suspensiones de microsferas o nanosferas o vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos o de gel que permitan la liberación controlada.

25 Las composiciones que se utilizan para la aplicación tópica tienen una concentración del compuesto de acuerdo con la invención generalmente de entre el 0,001% y el 10% por peso y preferentemente entre el 0,01% y el 5% por peso con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas y cosméticas que se han descrito anteriormente pueden contener también aditivos inertes o incluso aditivos activos farmacodinámicamente como se considere en las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos, y especialmente:

- 30
- agentes humectantes;
 - potenciadores del sabor;
 - agentes conservantes tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
 - estabilizantes;

35

 - reguladores de la humedad;
 - reguladores del pH;
 - modificadores de la presión osmótica;
 - emulsionantes;
 - agentes protectores de rayos UV-A y UV-B;

40

 - antioxidantes.

No es necesario decir, que un experto en la técnica se encargará de seleccionar los compuestos opcionales que se añadan a estas composiciones tal que las propiedades ventajosas asociadas intrínsecamente con la presente invención no se afecten, o sustancialmente no se afecten por la adición prevista.

45 A continuación, se proporcionan varios ejemplos de producción de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención y de los resultados de la actividad biológica de estos compuestos, a modo de ilustración, y sin ninguna naturaleza limitante.

50 Los ejemplos que siguen describen la preparación de determinados compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitantes, y sirven simplemente para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos presentados se refieren a los dados en la tabla que se indica a continuación en el presente documento, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de varios compuestos de acuerdo con la invención.

55 Se usan las siguientes abreviaturas:

- EDC: Clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- HOBt: 1-Hidroxi-1,2,3-Benzotriazol
- TBTU: Tetrafluoroborato de N,N,N',N'-TetraMetil-O-(BenzoTriazol-1-il)Uronio

60

- DBU: 1,5-DiazaBiciclo(5,4,0)Undec-5-eno
- Rh/Al₂O₃: Rodio sobre alúmina
- NaHCO₃: Hidrógeno carbonato sódico
- NH₄Cl: Cloruro de amonio
- NH₄OH: Hidróxido de amonio

65

- NaCl: Cloruro sódico
- MgSO₄: Sulfato de magnesio

- Na₂SO₄: Sulfato sódico
- CuSO₄: Sulfato de cobre
- NaOH: Hidróxido sódico
- EtOAc: Acetato de etilo
- 5 - DCM: Diclorometano
- DMF: Dimetilformamida
- MeOH: Metanol
- THF: Tetrahidrofurano
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 10 - CH₃CN: acetonitrilo
- TFA: ácido trifluoroacético
- CH₂Cl₂: diclorometano
- CDCl₃: cloroformo deuterado
- TLC: Cromatografía de capa fina

15

Los estereoisómeros que se convierten de uno al otro por rotación alrededor de los enlaces (enlace sencillo proporcionado por un par de electrones) se conocen como confórmers.

Ejemplo 1: 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

20

1-1-1 4-terc-Butilcarbamoil-4-ciclohexilpiperidin-1-terc-butoxicarbonilo

25

Se añaden 0,53 ml (1,06 mmol) de una solución 2 M de ácido oxálico en diclorometano y 0,04 ml de dimetilformamida a 300 mg (0,96 mmol) de ácido piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxílico en 3,5 ml de diclorometano a 0 °C. Después de 1 hora, los disolventes se retiran por evaporación. Se añaden 3,5 ml de terc-butilamina y el medio se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de retirar por evaporación los disolventes, el producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 1/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 285 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento del 81%.

30

1-1-2 4-terc-Butilcarbamoil-4-ciclohexilpiperidina

35

Se añaden 5 ml de una solución 4 M de hidrógeno cloruro en acetato de etilo a 280 mg (1,86 mmol) de 4-terc-butilcarbamoil-4-ciclohexilpiperidin-1-terc-butoxicarbonilo. Después de agitar durante 4 horas, el medio de reacción se lava con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y después con una solución acuosa de hidróxido sódico, ajustando el pH a 10. Los productos orgánicos se extraen con acetato de etilo. Después de retirar por evaporación los disolventes, se obtienen 172 mg de un polvo de color blanco con un rendimiento del 72%.

40

¹H RMN CDCl₃: δ = 0,80-1,06 (m, 7H); 1,16 (s, 9H); 1,52-1,60 (m, 6H); 1,78-1,85 (m, 2H); 2,62 (t a, 2H, J = 12,8 Hz); 2,98 (d a, 2H, J = 12,8 Hz)

1-2-1 (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo

45

A 10 g (33,8 mmol) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propiónico se le añaden gota a gota 75 ml de metanol y después 10 ml de ácido sulfúrico durante 30 minutos. Después de 30 horas, el medio de reacción se basifica a pH 8-9 añadiendo una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico seguido de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, después se filtra, y los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 6,36 g de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo en forma de un aceite de color pardo con un rendimiento del 90%.

50

1-2-2 (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoato de metilo

55

A 5,08 g (24,3 mmol) de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo se le añaden 15 ml de diclorometano. El medio de reacción se sumerge en un baño de agua fría. Se añaden 7,34 g (36,4 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo seguido de 6,33 ml de diisopropiletilamina. Después de un calentamiento a temperatura ambiente, el medio de reacción se agita durante 2 horas. La reacción se detiene añadiendo agua seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 12 g de un aceite de color amarillo. A estos 12 g se le añaden 10 ml de dimetilformamida y después la mezcla se calienta a 80 °C. Se añaden 8,95 g (48,6 mmol) de diclorhidrato de histamina seguido de la adición gota a gota de 14,8 ml (85,1 mmol) de diisopropiletilamina. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se retiran por evaporación y el producto en bruto se cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: 85/15 de diclorometano/metanol). Se obtienen 5,6 g de (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 67%.

60

¹H RMN/CD₃OD: δ = 2,72 (t, 2H J=6,36 Hz); 2,90 (dd, 1H, J = 13,7, 5,88 Hz); 3,04 (dd, 1H, J = 13,7, 5,60 Hz); 3,22 (c, 2H, J = 7,4 Hz); 3,67 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); 4,48 (c, 1H, J = 5,76 Hz); 6,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,87 (s, 1H); 7,05 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,75 (s, 1H)

65

1-2-3 Ácido 2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico

A 500 mg (1,44 mmol) de (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo se le añaden 500 mg de hidróxido de litio, 7 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua. El medio de reacción se pone en un reactor para microondas con agitación, a 100 °C durante 10 minutos. Se realizan otras siete pruebas idénticas. Las diversas pruebas se combinan y se concentran a sequedad. El producto en bruto obtenido se purifica por filtración sobre una capa de sílice (eluyente: 1/1 de diclorometano/metanol). Se obtienen 2,73 g de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico en forma de un polvo de color amarillo pálido con un rendimiento del 70%.

¹H RMN/CD₃OD: δ = 2,71 (t, 2H J=6,94 Hz); 2,89 (dd, 1H, J = 13,6, 6,67 Hz); 3,05 (dd, 1H, J = 13,6, 4,97 Hz); 3,22 (c, 2H, J = 7,4 Hz); 3,72 (s, 3H); 4,31 (tl, 1H, J = 5,97 Hz); 6,76 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 6,84 (s, 1H); 7,10 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,68 (s, 1H)

1-3 4-terc-Butilcarbamoil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidina

A 150 mg (0,45 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico disuelto en 3 ml de diclorometano y 0,5 ml de dimetilformamida se le añaden 0,16 ml (0,90 mmol) de diisopropiletilamina, 161 mg (0,50 mmol) de TBTU y 133 mg (0,50 mmol) de 4-terc-butilcarbamoil-4-ciclohexil-piperidina. Después de 3 horas, la solución se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por TLC preparativa (eluyente: 85/15 de diclorometano/metanol). Se obtienen 29 mg de 4-terc-butilcarbamoil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidina en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 11%.

¹H RMN/DMSO-d₆, 100 °C: δ = 0,89-1,17 (m, 7H); 1,29 (s, 9H); 1,34-1,99 (m, 9H); 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,73-2,89 (m, 4H); 3,24 (cl, J = 6-7,6 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,81 (ql, J = 6 Hz, 1H); 5,93 (tl, 1H); 6,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,08 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,47 (s, 1H).

Ejemplo 2: 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea*2-1-1 4-Fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-carbonitrilo*

Se añaden 17,2 g (89,8 mmol) de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo disuelto en 150 ml de diclorometano a una solución de 20 g (89,8 mmol) de 4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo y 28 ml de trietilamina en 200 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 200 ml de agua y después se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación, después el residuo se recoge en éter dietílico y se retira por filtración. Se obtienen 30,3 g de 4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-carbonitrilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 99%.

¹H RMN/CDCl₃: δ = 0,60 (t, 3H, J = 7,36 Hz); 1,35 (hex, 2H, J = 7,36 Hz); 2,09 (t, 2H, J = 7,36 Hz); 2,15 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,57-2,66 (4H, m); 3,57-3,62 (2H, m); 7,22 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,23-7,46 (m, 5H); 7,71 (d, J = 8,2 Hz)

2-1-2 1-[4-Fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]-butan-1-ona

Se añaden 88 ml (176 mmol) de cloruro de n-propilmagnesio a una solución de 30 g (88 mmol) de 4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-carbonitrilo en 500 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 65 °C-70 °C y después durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 ml de tetrahidrofurano, después se hidroliza con una solución 1 N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación, después el residuo se recoge en éter dietílico y se retira por filtración. Se recuperan 1,38 g de material de partida. El filtrado se concentra a sequedad y después se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 17,8 g de 1-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]-butan-1-ona en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 50%.

¹H RMN/CDCl₃: δ = 0,60 (t, 3H, J = 7,36 Hz); 1,35 (hex, 2H, J = 7,36 Hz); 2,09 (t, 2H, J = 7,36 Hz); 2,15 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,57-2,66 (4H, m); 3,57-3,62 (2H, m); 7,22 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,23-7,46 (m, 5H); 7,71 (d, J = 8,2 Hz)

2-1-3 Clorhidrato de 4-butiril-4-fenilpiperidina

Se suspenden 10 g (26 mmol) de 1-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]-butan-1-ona en 64 ml de ácido sulfúrico y 32 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 48 horas. La reacción se controla por HPLC. Se añaden 50 ml de etanol para homogeneizar el medio de reacción seguido de 40 ml de ácido sulfúrico, y el calentamiento continúa durante 24 horas. La reacción se detiene mediante la adición a hielo, se basicifica con una solución de hidróxido sódico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se recoge en éter dietílico y se precipita con una solución 4 N de hidrogenocloruro en acetato de etilo. Se obtienen 3,8 g de clorhidrato de 4-butiril-4-fenilpiperidina en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 55%.

$^1\text{H RMN/DMSO}$: δ = 0,56 (t, 3H, J = 7,36 Hz); 1,31 (hex, 2H, J = 7,36 Hz); 2,21 (m, 2H); 2,27 (t, 2H, J = 7,36 Hz); 2,55 (m, 2H); 2,94-2,99 (m, 2H); 3,09-3,12 (m, 2H); 7,32-7,37 (m, 3H); 7,42-7,46 (m, 2H); 8,99 (sl, 1H).

2-1-4 1-(4-Ciclohexilpiperidin-4-il)butan-1-ona

5 En una bomba Parr a una presión de hidrógeno de 6 bar, se añaden 100 mg de rodio sobre alúmina y 0,2 ml de ácido acético a una solución de 100 mg (0,5 mmol) de clorhidrato de 4-butiril-4-fenilpiperidina en 10 ml de dioxano. El medio de reacción se calienta a 80 °C durante 12 horas. La reacción se detiene, después se filtra a través de Celite y se lava con diclorometano. Los disolventes se retiran por evaporación y el residuo se recoge en agua, se
10 basifica con una solución 1 N de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 de diclorometano/metanol). Se obtienen 51,2 mg de 1-(4-ciclohexilpiperidin-4-il)-butan-1-ona en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 61%.

15 $^1\text{H RMN/CDCl}_3$: δ = 0,92 (t, 2H, J = 7,36 Hz); 0,98 (m, 2H); 1,07-1,27 (m, 3H); 1,34-1,42 (m, 1H); 1,49-1,68 (m, 5H); 1,62 (hex, 2H, J = 7,36 Hz); 1,72-1,82 (m, 2H); 2,02 (ddl, 2H, J = 2,28; 13,7 Hz); 2,40 (t, 2H, J = 7,36 Hz); 2,55 (td, 2H, J = 2,28; 12,4 Hz); 2,95 (dtl, 2H, J = 2,96; 12,4 Hz).

2-2 [(R)-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

20 Se disuelven 0,44 g (1,9 mmol) de 1-(4-ciclohexilpiperidin-4-il)butan-1-ona, 0,56 g de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propiónico (1,9 mmol), 0,4 g (2,1 mmol) de EDC y 0,282 g (2,1 mmol) de HOBT en 4 ml de DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se lava con una solución acuosa al 2,5% de ácido cítrico, se extrae con acetato de etilo, y después la fase orgánica se lava con una solución
25 acuosa 10 N de hidróxido sódico. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,43 g en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 44%.

$^1\text{H RMN CDCl}_3$: Resultados proporcionados en la figura 2a (Mezcla de confórmeros)

2-3 1-{1-[(R)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-il}-butan-1-ona

30 Se diluyen 0,43 g (0,84 mmol) de [(R)-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo en 8 ml de DCM y 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente, después se vierte en una solución 1 N de hidróxido sódico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca, se filtra y después se concentra. Se obtienen 300 mg de 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-
35 metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-il}butan-1-ona en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 86%.

$^1\text{H RMN CDCl}_3$: Resultados proporcionados en la figura 2b (Mezcla de confórmeros)

2-4 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea

40 Se disuelven 75 mg (0,18 mmol) de 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-il}butan-1-ona y 40 mg (0,2 mmol) de cloroformiato de para-nitrofenilo en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después la solución se detiene añadiendo amonio acuoso al 20% y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a
45 sequedad. El aceite obtenido se diluye en 5 ml de DMF, la mezcla se calienta a 80 °C y después se añaden 39 mg (0,2 mmol) de 1-metilhistamina y 0,05 ml (0,36 mmol) de trietilamina, y la solución se agita durante 5 minutos a 80 °C y durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 90/10 de DCM/MeOH). Se
50 obtienen 40 mg de 1-[(R)-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 39%.

55 $^1\text{H RMN DMSO}_D6$ 100 °C: 0,80-0,90 (m, 5H); 1,04-1,22 (m, 4H); 1,32-1,54 (m, 6H); 1,59-1,62 (m, 1H); 1,72 (d a, 2H, J = 13,2 Hz); 1,89 (t a, 2H, J = 13,2 Hz); 2,40 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,54 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,71 (dd, 1H, J = 8,0, 13,6 Hz); 2,79 (dd, 1H, J = 13,6, 5,6 Hz); 3,2 (m, 4H); 3,22 (c, 2H, J = 7,2 Hz); 3,59 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 4,79 (c, 1H, J = 4,3 Hz); 5,89 (vs, 1H); 5,98 (d a, J = 7,2 Hz); 6,76 (s, 1H); 6,81 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,07 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,39 (s, 1H).

Ejemplo 3: 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea

60 3-1-1 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico

65 Se suspenden 702 mg (3,52 mmol) de N-(3-butiril)ftalimida y 552 mg (3,51 mmol) de azidometil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico en una mezcla de agua/t-butanol (1/1, 10,5 ml). Se añaden 0,18 ml de una solución 1 M de CuSO_4 . Después, se añaden 206 mg (1,04 mmol) de ascorbato sódico. Después de 4 horas, la reacción se detiene añadiendo una solución acuosa de amonio, y el medio de reacción se extrae con EtOAc. Después, la fase orgánica

se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se obtienen 1,11 g de 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)etil]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 88%.

5 **3-1-2 Diclorhidrato de 2-(1H-[1,2,3]Triazol-4-il)etilamina**

Se disuelven 1,08 g (3,03 mmol) de 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico en 7 ml de MeOH, al que se le añaden 7 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. Después de agitar durante 2 horas, el medio de reacción se extrae con DCM. La fase acuosa se concentra. El sólido obtenido se recoge en etanol y, después de la filtración, los disolventes se retiran por evaporación. El producto en bruto se purifica en una columna de sílice (7/3 de DCM/MeOH). Se obtienen 558 mg de un sólido de color blanco y se disuelve en 15 ml de THF y 6 ml de agua, a lo que se le añaden 720 mg de hidróxido de litio. El medio de reacción se pone a 160 °C en un reactor para microondas durante 45 minutos. El medio de reacción se filtra y después se extrae con DCM. Después, la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico (pH = 1) y después se concentra. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de DCM/MeOH). Se obtienen 430 mg de diclorhidrato de 2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etilamina en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 14%.

¹H RMN DMSO: 2,93 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 7,76 (s, 1H)

20 **3-2 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea**

Se añaden 30 mg (0,15 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a 0 °C, a 57 mg (0,14 mmol) de 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-il}butan-1-ona (véase la preparación 2-3) disuelta en 2 ml de DCM. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa de NH₄OH y los compuestos orgánicos se extraen con DCM. Después, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se disuelve en DMF a 80 °C y después se añaden 52 mg (0,28 mmol) de diclorhidrato de 2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etilamina y 0,1 ml (0,72 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade diclorometano y la fase orgánica se lava con hidróxido sódico 1 N. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 93/7 de DCM/MeOH). Se obtienen 25 mg de 1-[(R)-2-(4-butiril-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 32%.

35 **HPLC:**

Atlantis T3 150 x 4,6 mm, columna de 5 µm

Detector UV: 190-450 nm

Caudal: 0,3 ml/min

Disolvente A: H₂O + 0,05 TFA

40 Disolvente B: CH₃CN + 0,05 TFA

Gradiente:

Tiempo	Composición
0,0 min	A = 95%, B = 5%
20,0 min	A = 5%, B = 95%
30,0 min	A = 5%, B = 95%

45 Tiempo de retención: 17,44 min, 97%, M+H: 553.

Ejemplo 4: 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(3H-imidazol-4-il)propil]-ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

50 **4-1-1 piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo**

Se añaden 1,92 ml (12,8 mmol) de DBU y 1,04 ml (12,8 mmol) de yodoetano a 2,00 g (6,42 mmol) de ácido piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxílico en 10 ml de tolueno. El medio se agita en un reactor para microondas durante 10 minutos a 120 °C. Al medio de reacción se le añade diclorometano y la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,92 g de piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 88%.

60 **4-1-2 piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo**

Se introducen 6 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C en 1,90 g (5,60 mmol) disuelto en 8 ml de diclorometano. Después de 4 horas, los disolventes se retiran por evaporación y el medio de reacción se recoge en EtOAc y

después se lava con hidróxido sódico 1 N. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se obtienen 1,21 g de piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 90%.

¹H RMN CDCl₃: 1,07-1,17 (m, 6H); 1,21 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,25-1,33 (m, 1H); 1,45 (dt, 2H, J = 13,4, 4,16 Hz); 1,56-1,71 (m, 5H); 2,09 (d a, 2H, J = 13,6 Hz); 2,61 (t a, 2H, J = 12,8 Hz), 3,03 (d a, 2H, J = 12,8 Hz); 4,12 (c, 2H, J = 7,12 Hz)

4-2 bis(trifluoroacetato) de 3-(1H-imidazol-4-il)propilamina

10 Se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético a 195 mg (0,53 mmol) de 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) propilamina disuelta en 8 ml de DCM y después se sumergen en un baño de hielo. Después de un calentamiento a temperatura ambiente, el medio de reacción se agita durante 2 horas y después los disolventes se retiran por evaporación. El sólido obtenido se recoge en EtOAc y agua. La fase acuosa después se concentra, se obtienen 110 mg de un polvo de color blanco y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 ¹H RMN DMSO: 2,09 (pent, 2H, J = 6,9 Hz); 2,77-2,82 (m, 2H); 4,28 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 7,71 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 9,11 (s, 1H)

4-3 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

20 A 3,22 g (10,9 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)-propiónico disuelto en 20 ml de DMF se le añaden 2,29 g (12,0 mmol) de EDC, 1,62 g (12,0 mmol) de HOBt, 2,62 g (10,9 mmol) de 4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo y 4,6 ml (32,7 mmol) de trietilamina. Después de agitar durante 2 horas 30 minutos, la reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/EtOAc). Se obtienen 3,70 g de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 66%.

¹H RMN/CDCl₃: Resultados presentados en la figura 3a (mezcla de confórmeros)

30 *4-4 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo*

A 3,7 g (7,16 mmol) de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxi-fenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo disuelto en 30 ml de DCM sumergido en un baño a 0 °C se le añaden 10 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 1 hora 30 minutos, los disolventes se retiran por evaporación. El medio de reacción se lava con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrae con DCM. Después, la fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se obtienen 2,74 g de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 92%.

¹H RMN/CDCl₃: Resultados presentados en la figura 3b (mezcla de confórmeros)

40 *4-5 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(3H-imidazol-4-il)propil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo*

45 A 100 mg (0,24 mmol) de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo disuelto en 2 ml de DCM sumergido en un baño de agua fría se le añaden 53 mg (0,26 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Después de un calentamiento a temperatura ambiente, el medio de reacción se agita durante 2 horas y 30 minutos. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa de amonio. Después, la fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se disuelve en 4 ml de DMF a 80 °C y después se añaden 110 mg (0,31 mmol) de bis(trifluoroacetato) de 3-(1H-imidazol-4-il)propilamina, 0,05 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se deja en agitación a 80 °C durante 15 minutos. Después de volver a la temperatura ambiente, se añade diclorometano y la fase orgánica se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 de DCM/MeOH). Se obtienen 26 mg de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(3H-imidazol-4-il)propil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 11%.

55 ¹H RMN: Resultados presentados en la figura 3c (mezcla de confórmeros)

Ejemplo 5: 4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo

60 *5-1 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo*

Se ponen 0,5 g (2,1 mmol) de piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo (véase la preparación 4-1-2), 0,7 g (2,1 mmol) de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorofenil)-propiónico, 0,31 g (2,3 mmol) de HOBt, 0,44 g (2,3 mmol) de EDC y 0,73 ml (4,2 mmol) de diisopropiletilamina en 5 ml de DMF. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de una solución acuosa al 5% de ácido cítrico. Los compuestos orgánicos se extraen con acetato de etilo, después la fase orgánica se lava con una solución

acuosa 1 N de hidróxido sódico y después con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 1/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 300 mg de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo con un rendimiento del 26%.

5 ¹H RMN CDCl₃: Resultados dados en la figura 4 (mezcla de confórmeros)

5-2 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

10 Se diluyen 300 mg (0,54 mmol) de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3,4-dicloro-fenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en 5 ml de una solución 4/1 de diclorometano/ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se vierte en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se obtienen 210 mg de 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 86%.

15 5-3 4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo

20 Se disuelven 60 mg (11 mmol) de 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo y 29 mg (0,12 mmol) de clorofornio de para-nitrofenilo en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, después la solución se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El aceite incoloro obtenido se diluye en 5 ml de dimetilformamida, la mezcla se calienta a 80 °C y se añaden 18 mg (0,12 mmol) de histamina, y la solución se agita durante 5 minutos a 80 °C y durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y los compuestos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 90/10 de DCM/MeOH). Se obtienen 25 mg de 4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 38%.

30 ¹H RMN/DMSO 100 °C: 0,89 (m, 4H); 1,11 (m, 4H); 1,22 (t, 3H, 6 Hz); 1,28 (s, 2H); 1,61 (d, 3H, 8 Hz); 1,73 (d, 2H, 12 Hz); 1,97 (t, 2H, 8 Hz); 2,62 (t, 2H, 6 Hz); 2,87 (m, 6H); 3,24 (qua, 2H, 6 Hz); 4,13 (qua, 2H, 8 Hz); 4,85 (qua, 2H 8 Hz); 5,94 (m, 1H); 6,09 (d, 1H, 8 Hz); 6,76 (d, 1H, 8 Hz); 7,18 (d, 1H, 8 Hz); 7,40 (s, 1H); 7,47 (d, 1H, 8 Hz); 7,53 (s, 1H)

35 **Ejemplo 6: 4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

Ruta sintética idéntica a la del Ejemplo 5.

40 ¹H RMN/DMSO 100 °C: 0,89 (m, 3H); 1,05-1,45 (m, 8H); 1,22 (t, 3H, 6 Hz); 1,61 (m, 3H); 1,75 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,80-3,10 (m, 4H); 3,24 (m, 2H); 3,56 (s, 3H); 4,15 (qua, 2H, 8 Hz); 4,87 (qua, 2H 8 Hz); 6,02 (m, 1H); 6,14 (d, 1H, 8 Hz); 6,78 (d, 1H, 8 Hz); 7,18 (d, 1H, 8 Hz); 7,40 (s, 1H); 7,48 (d, 1H, 8 Hz); 7,66 (s, 1H)

Ejemplo 7: 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]-tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

45 7-1 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato trifluoroacetato de etilo

50 A 10 g (19,4 mmol) de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)-propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo (véase la preparación 4-3) en 80 ml de diclorometano se le añaden 20 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se retiran por evaporación y se añade éter dietílico en presencia de unas gotas de diclorometano. El precipitado obtenido se retira por filtración y después se seca al vacío a 40 °C. Se obtienen 8 g de trifluoroacetato de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 78%.

¹H RMN/CD₃OD: Resultados presentados en la figura 5a (mezcla de confórmeros)

55 7-2 4-ciclohexil-1-[(R)-2-isotiocianato-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo

60 A 1 g (1,88 mmol) de trifluoroacetato de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo disuelto en 10 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml (5,66 mmol) de diisopropiletilamina se le añaden 438 mg (1,88 mmol) de O,O-bis(2-piridil) éster del ácido tiocarbónico. Después de agitar el medio de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, los disolventes se retiran por evaporación y el producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 6/4 de heptano/EtOAc). Se obtienen 763 mg de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-isotiocianato-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 88%.

¹H RMN/CDCl₃: Resultados presentados en la figura 5b (mezcla de confórmeros)

65

7-3 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

5 A 65 mg (0,141 mmol) de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-isotiocianato-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en 5 ml de DMF se le añaden 50 mg (0,141 mmol) de bis(trifluoroacetato) de 3-(1H-imidazol-4-il)propilamina (véase la preparación 4-2) y después 0,063 ml (0,425 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. El medio de reacción se agita durante 2 horas y después se hidroliza añadiendo una solución acuosa al 5% de ácido cítrico. Los compuestos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de CH₂Cl₂/MeOH). Se obtienen 22 mg de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)propil]tioureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo pálido con un rendimiento del 26%.

10 ¹H RMN: Resultados presentados en la figura 5c (mezcla de confórmeros).

15 **Ejemplo 8: 4-ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

Ruta sintética idéntica a la del Ejemplo 7.

¹H RMN: Resultados presentados en la figura 6 (mezcla de confórmeros).

20 **Ejemplo 9: 4-ciclohexil-1-((R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

Ruta sintética idéntica a la del Ejemplo 5.

25 ¹H RMN/DMSO 100 °C: 0,90 (m, 3H); 1,07-1,27 (m, 8H); 1,60 (m, 3H); 1,74 (m, 2H); 1,96 (dd, 2H, 2,4 Hz, 11,2 Hz); 2,60 (t, 2H, 7,2 Hz); 2,76 (m, 2H); 2,96 (m, 4H); 3,21 (qua, 2H, 7,2 Hz); 4,12 (qua, 2H, 7,2 Hz); 4,99 (qua, 1H); 5,93 (s, 1H); 6,11 (d, 1H, 4,8 Hz); 6,74 (s, 1H); 7,28 (s, 2H); 7,49 (d, 2H, 11,2 Hz); 7,97 (s, 1H)

30 **Ejemplo 10: 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]-ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo**

10-1-1 1-Tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído

35 A una solución que contiene 1 g (10,4 mmol) de 1H-imidazol-4-carbaldehído y 3,18 g (11,4 mmol) de cloruro de tritilo suspendido en 28 ml de acetonitrilo se le añaden gota a gota 2,5 ml (17,7 mmol) de trietilamina. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de agua y el producto de reacción en bruto se filtra. Se obtienen 3,2 g en forma de un polvo de color beige y se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10-1-2 2-[5-(1-Tritil-1H-imidazol-4-il)pent-4-enil]isoindolo-1,3-diona

40 Se añaden 0,663 ml (4,43 mmol) de DBU y 1,0 g (2,96 mmol) de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído a 2,41 g (4,43 mmol) de bromuro de [4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butil]trifenilfosfonio. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa al 5% de ácido cítrico y los compuestos orgánicos se extraen con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc (6/4)). Se obtienen 785 mg de 2-[5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)pent-4-enil]isoindolo-1,3-diona con un rendimiento del 51%.

45

10-1-3 2-[5-(1-Tritil-1H-imidazol-4-il)pentil]isoindolo-1,3-diona

50 Se introducen 785 mg (1,5 mmol) de 2-[5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)pent-4-enil]isoindolo-1,3-diona, 10 ml de una mezcla MeOH/THF (6/4) y 392 mg de Pd al 10%/C en una bomba Parr. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 5 bar. Después de 4 horas, el medio de reacción se filtra a través de Celite y se concentra. El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc (5/5) y después CH₂Cl₂/MeOH (9/1)). Se obtienen 380 mg de 2-[5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)pentil]isoindolo-1,3-diona en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 48%.

55 ¹H RMN CDCl₃: 1,30 (pent, 2H, J = 6,6 Hz); 1,55-1,64 (m, 4H); 2,45 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 3,58 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 6,43 (s, 1H); 7,09 (m, 6H); 7,27 (m, 7H); 7,62 (m, 2H); 7,77 (m, 2H).

10-1-4 bis(trifluoroacetato) de 5-(1H-imidazol-4-il)pentilamina

60 Se añaden 0,10 ml de hidrazina hidrato a 380 mg (0,72 mmol) de 2-[5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)pentil]isoindolo-1,3-diona disuelta en 10 ml de MeOH. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa. Al residuo obtenido se le añaden 4 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 14 mg de un polvo, y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

10-2 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

5 Se añaden 16 µl de diisopropiletilamina y 10 mg (51 µmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a 25 mg (47 µmol) de 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-il}butan-1-ona (véase la preparación 4,4) disuelta en 5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo agua y los compuestos orgánicos se extraen con DCM. Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se disuelve en 5 ml de DMF a 80 °C y se añaden 14 mg de bis(trifluoroacetato) de 5-(1H-imidazol-4-il)pentilamina. La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 5 minutos y
10 durante 18 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con hidróxido sódico 1 N, se extrajo con diclorometano, después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 3 mg de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo con un rendimiento del 10%.

15 Método por HPLC Preparativa:

Modulo-cart strategy C18 100 x 21,2 mm, columna de 5 µm

Detector UV: 210-400 nm

Caudal: 17 ml/min

20 Disolvente A: H₂O + 0,05 TFA

Disolvente B: CH₃CN + 0,05 TFA

Gradiente:

Tiempo	Composición
0,0 min	A = 90%, B = 10%
10,0 min	A = 2%, B = 98%
12,0 min	A = 2%, B = 98%
12,1 min	A = 90%, B = 10%
15,0 min	A = 90%, B = 10%

25 HPLC/SM:

Gemini C6 Fenil 150 x 3 mm, columna de 3 µm

Detector UV: 190-900 nm

Caudal: 0,5 ml/min

30 Disolvente A: CH₃CN + 0,02 TFA

Disolvente B: H₂O + 0,02 TFA

Gradiente:

Tiempo	Composición
0,0 min	A = 10%, B = 90%
20,0 min	A = 90%, B = 10%
30,0 min	A = 90%, B = 10%

35 Tiempo de Retención: 12,62 min, 91%, M+H: 595

Ejemplo 11: Ensayo de transactivación: receptores de melanocortina:

40 Células: Las líneas HEK293 se transfectaron con los vectores pCRE-Luc y hMC1 R o hMC4R. Las células se cultivan a 37 °C y un 5% de CO₂, en medio DMEM suplementado con un 10% de suero fetal bovino.

Principio del ensayo: En presencia de un activador (agonista), el receptor de melanocortina activará la ruta del AMPc, el cual, por medio del vector CRE-Luc, dará lugar a la síntesis de luciferasa. Después de la adición de un tampón de lisis que contiene un sustrato de luciferasa luminiscente, se puede medir la luminiscencia que es
45 proporcional al grado de activación o inhibición del receptor.

Ensayo de los productos: Los productos se disolvieron en DMSO 10 mM. Se ensayaron como la dosis respuesta a un 0,1% de DMSO final. El intervalo comprende 10 puntos y comienza en cero a 10 µM con diluciones de cuatro veces. Para ensayar los agonistas, los productos se ensayaron solos. Para determinar el comportamiento de los
50 antagonistas, los productos de interés se ensayaron en presencia de NDP-MSH 1 nM (agonista de referencia). Las células se inoculan a una tasa de 5.000 células por pocillo (placa de 384 pocillos) en medio DMEM libre de suero y se incubó una noche a 37 °C y un 5% de CO₂.

55 Los productos y el ligando de referencia (NDP-MSH) se añaden al día siguiente y las placas se reincuban durante 6 horas a 37 °C y un 5% de CO₂. Después de añadir el tampón de lisis que contiene luciferina, las placas se leen en una máquina Top-Count. Los resultados se normalizan como el porcentaje de actividad utilizando el 100% (células +

ES 2 483 738 T3

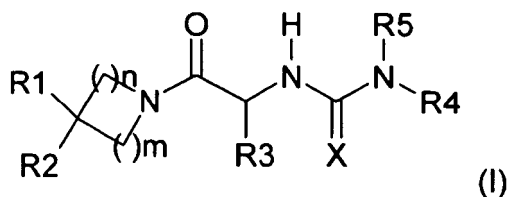
NDP-MSH a 10 nM) y el control del 0% (células solas). Se calculó una CE50 para cada producto utilizando el software XLFit. Los resultados se dan en nM y se presentan en la tabla a continuación.

CE50 hMC1-R (nM)	CE50 hMC4-R (nM)
2000	60
1000	50
2000	50
500	20
2000	15
2000	10
1000	50
1000	50
1000	2
250	5

- 5 Estos resultados muestran una selectividad diferencial de los compuestos de acuerdo con la invención de un factor de 20 o más entre la actividad sobre el receptor MC4 humano con respecto al receptor MC1 humano. Por lo tanto se ha demostrado que los compuestos de la invención son altamente selectivos para el receptor MC4.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I) que se indica a continuación:



5 en la que:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un arilo que es un fenilo o naftilo sin sustituir, un arilo sustituido que es un fenilo o un naftilo sustituido con uno o más grupos de átomos elegidos entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro, un alquilo, un cicloalquilo o un cicloalquilalquilo,

10 R2 representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo o un alquilo inferior que es una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o una cadena insaturada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, un alquilo inferior sustituido que es una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, o una cadena basada en hidrocarburo insaturada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, un alquilo superior que es una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, un alquilo superior sustituido que es una cadena basada en hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono y sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior que es un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo inferior sustituido un alcoxi superior que es un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior, un alcoxi superior sustituido que es un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior sustituido, un cicloalquilalcoxi, un aciloxi, un acilo, un alcoxycarbonilo, una carboxamida, un ácido carboxílico, un ciano o un amino disustituido con un acilo y un arilo que es un fenilo o naftilo o alquilo sin sustituir,

15 R3 representa un aralquilo que es un alquilo sustituido con un arilo o un aralquilo sustituido que es un alquilo sustituido con un arilo sustituido,

R4 representa un heteroaralquilo que es un alquilo sustituido con heteroarilo o un heteroaralquilo sustituido que es un alquilo sustituido con un heteroarilo sustituido,

R5 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

20 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

n, m pueden ser igual a 1 ó 2;

y además, las sales y enantiómeros correspondientes, **caracterizados por que** tienen actividad antagonista con respecto al receptor MC4R.

35 2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen actividad antagonista con respecto al receptor MC4R con una CE50 de menos de o igual a 60 nM.

3. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, elegidos entre los siguientes compuestos:

40 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilamida de terc-butilo

1-[[((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea

1-[[((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea

45 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(3H-imidazol-4-il)propil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-[(R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-[(R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]tioureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

50 4-ciclohexil-1-[(R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]tioureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-[(R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

55 4-Ciclohexil-1-(3-(4-metoxifenil)-2-{3-[(R)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}propionil]piperidin-4-terc-butylcarbamoilo

4-Ciclohexil-1-(3-(4-metoxifenil)-2-{3-[(R)-2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]ureido}-propionil]piperidin-4-terc-butylcarbamoilo

4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-terc-

butilcarbamoilo

4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

5

4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-tioureido}propionil)piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-terc-butilcarbamoilo

10

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1 H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]tiourea

4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]-ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo

15

4-ciclohexil-1-((R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo

4-ciclohexil-1-((R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo

20

1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea

1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1 H-imidazol-4-il)propil]urea

1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[5-(1H-imidazol-4-il) pentil]urea

25

1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1 H-imidazol-4-il)propil]urea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[5-(1 H-imidazol-4-il)pentil]urea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea

30

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1 H-imidazol-4-il)propil]tiourea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(2,4-diclorobencil)-2-oxoetil]-3-(1 H-imidazol-4-il)metil]urea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]urea

35

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1 H-imidazol-4-il)propil]urea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[5-(1H-imidazol-4-il)pentil]urea

40

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]tiourea

1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]tiourea.

45

4. Compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en forma de un medicamento.
5. Compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, para tratar las siguientes patologías:

- regulación del peso (homeostasis) y trastornos relacionados con la pérdida de peso (incluyendo la pérdida involuntaria de peso) o la ganancia de peso, tales como la anorexia, obesidad, caquexia e indicaciones relacionadas, por ejemplo sarcopenia, enfermedades catabólicas, caquexia relacionada con el cáncer, enfermedades pulmonares crónicas (COPD), insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, y ciertas enfermedades infecciosas (tuberculosis, SIDA) o ciertas enfermedades autoinmunes,

- regulación de la ingesta de alimentos y trastornos alimentarios,

- patologías óseas.

55

6. El uso de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, para la preparación de una composición para el tratamiento de las siguientes patologías:

- regulación del peso (homeostasis) y trastornos relacionados con la pérdida de peso (incluyendo la pérdida involuntaria de peso) o la ganancia de peso, tales como la anorexia, obesidad, caquexia e indicaciones relacionadas, por ejemplo sarcopenia, enfermedades catabólicas, caquexia relacionada con el cáncer, enfermedades pulmonares crónicas (COPD), insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, y ciertas enfermedades infecciosas (tuberculosis, SIDA) o ciertas enfermedades autoinmunes,

- regulación de la ingesta de alimentos y trastornos alimentarios,

- patologías óseas.

60

65

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 4 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

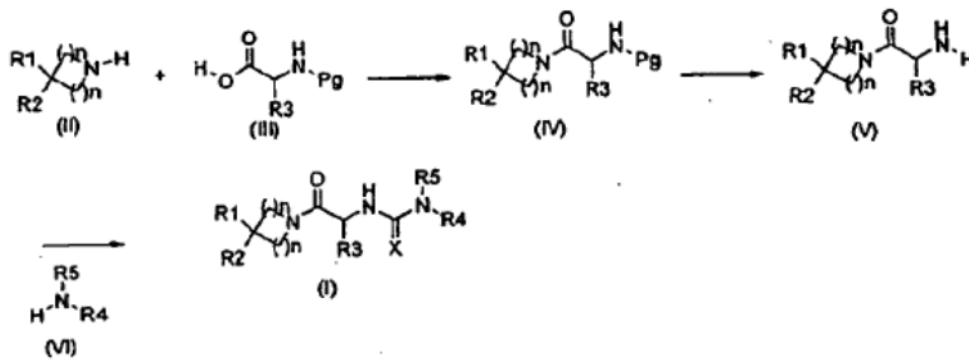


Figura 2a

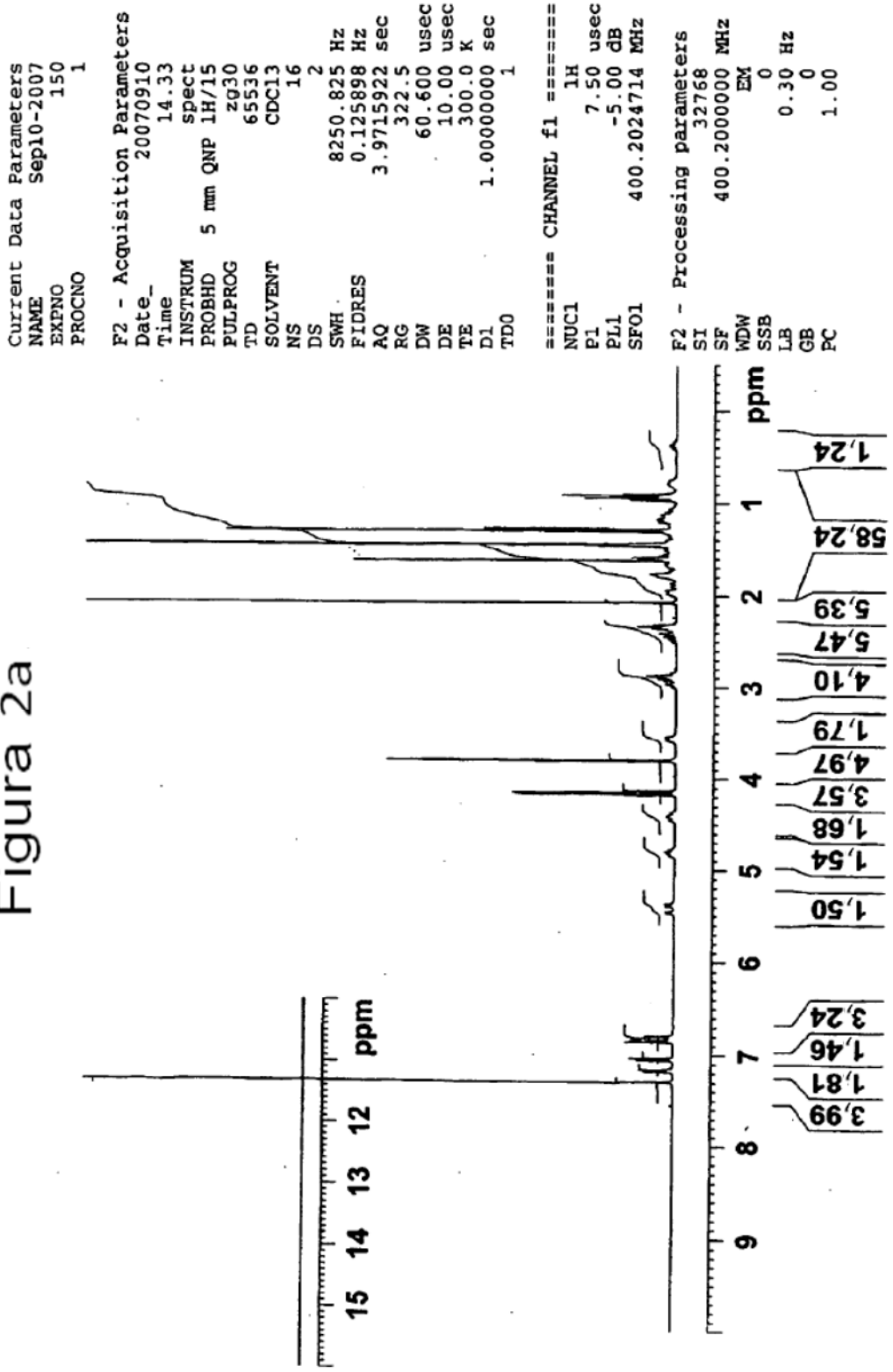


Figura 2b

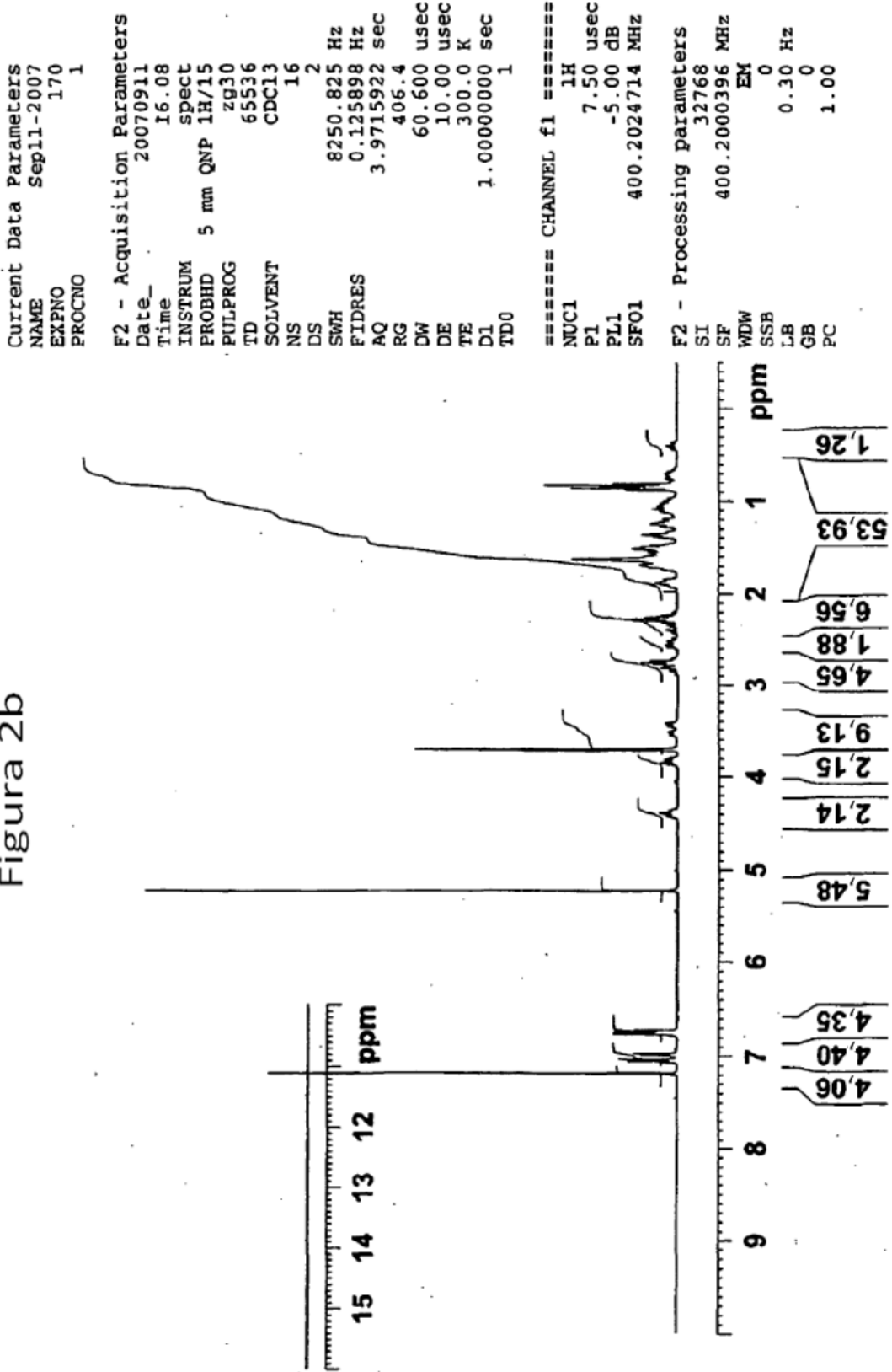


Figura 3a

SAMPLE: GUL1229168aprescolonne

Sample id: tmpstudy
GUL 1229-168 apr'85 colonne PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr2
File: GUL1229168aprescolonne_s2pul1
Mercury-400BB "fincermn01"

Relax. delay 1.000. sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 6406.1 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 400.3851403 MHZ
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 34 sec

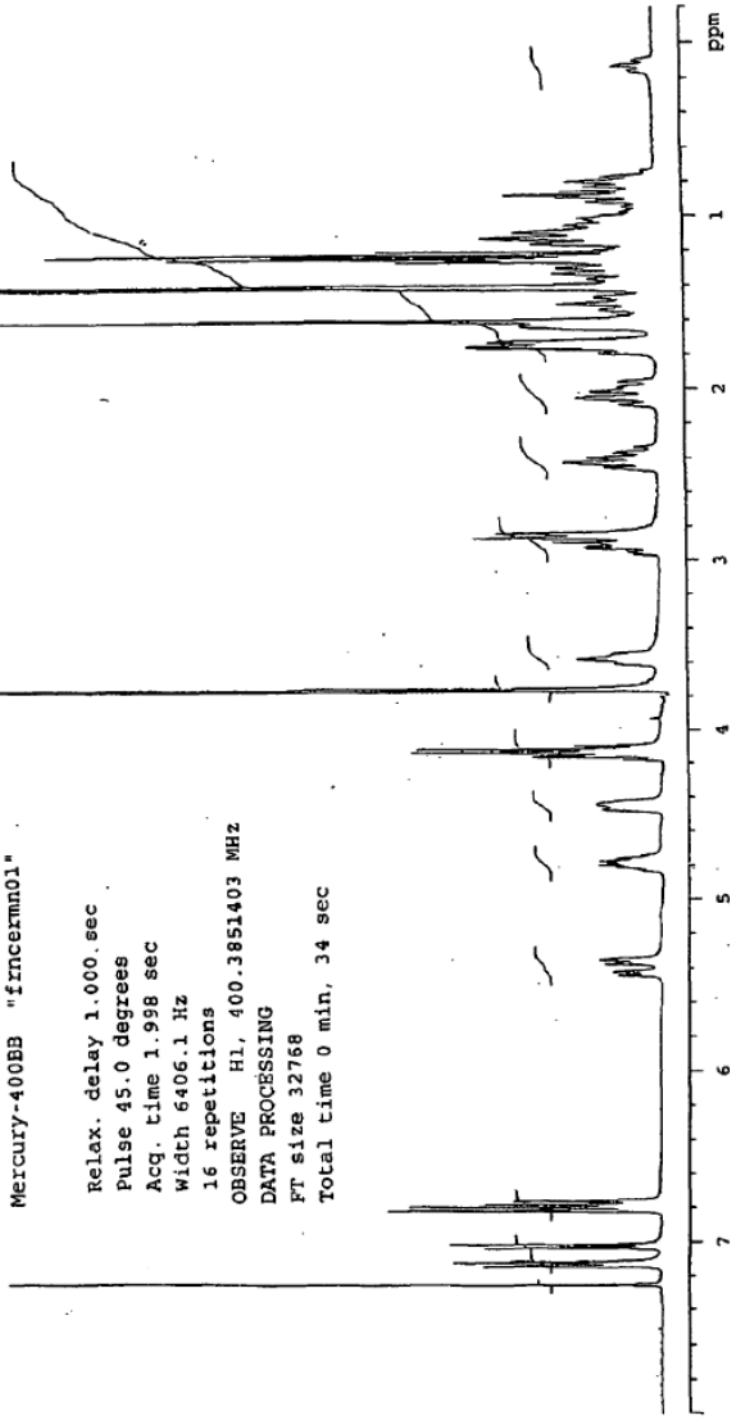
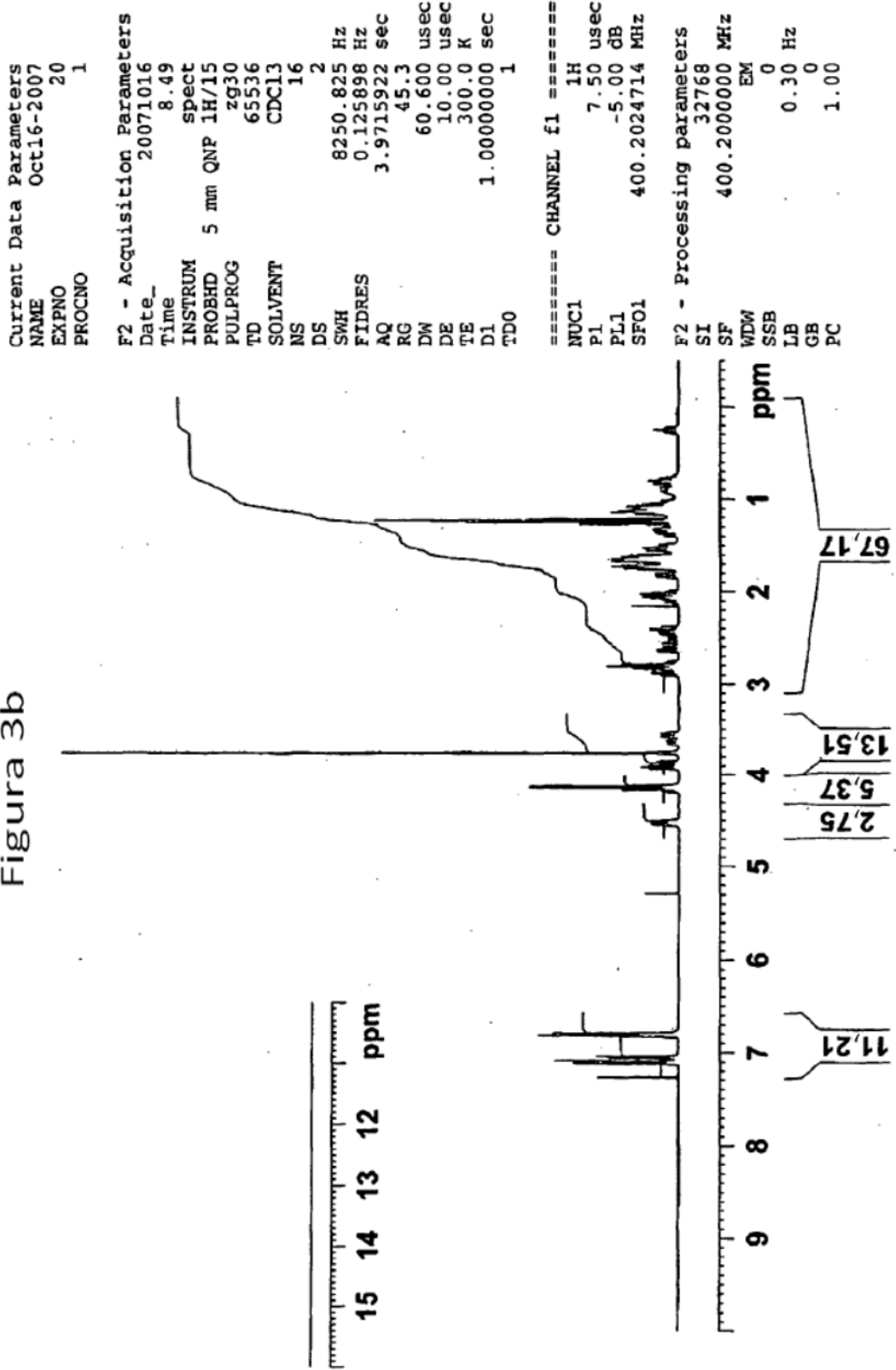


Figura 3b



```

Current Data Parameters
NAME      Oct16-2007
EXPNO    20
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20071016
Time      8.49
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/15
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         2
SWH        8250.825 Hz
FIDRES     0.125898 Hz
AQ         3.9715922 sec
RG         45.3
DW         60.600 usec
DE         10.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         7.50 usec
PL1        -5.00 dB
SFO1       400.2024714 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.2000000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

Figura 3c

SAMPLE: CD_7488_A

Sample id: tmpstudy

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd3od

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr2

File:

Mercury-400BB "frncermn01"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.002 sec

Width 6802.7 Hz

128 repetitions

OBSERVE H1, 400.3867414 MHZ

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 65536

Total time 8 min, 15 sec

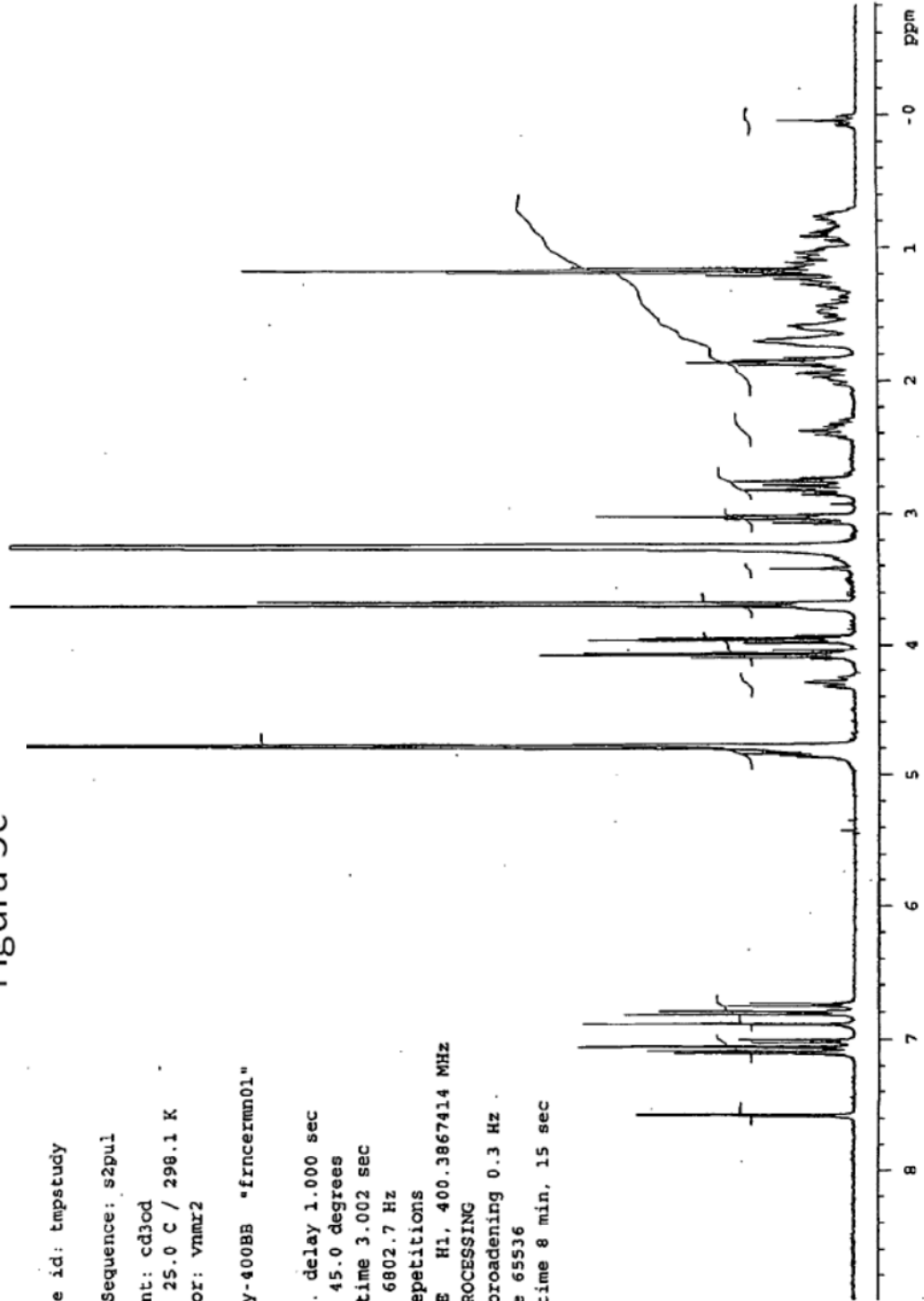


Figura 4

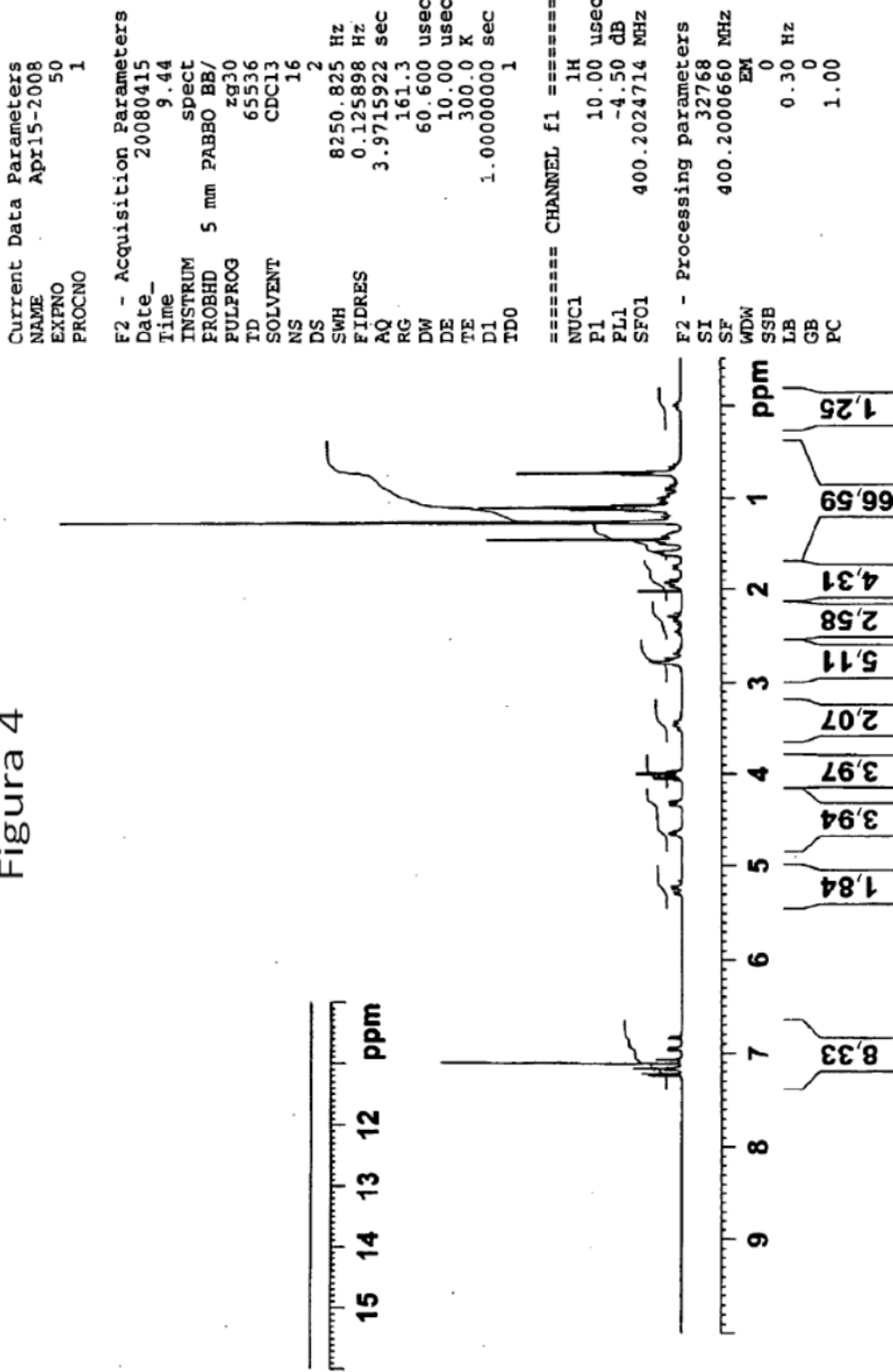


Figura 5a

```

Current Data Parameters
NAME      May26-2008
EXPNO    90
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080526
Time     10.10
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD       65536
SOLVENT  CD3OD
NS       16
DS       2
SWH      8250.825 Hz
FIDRES   0.125898 Hz
AQ       3.9715922 sec
RG       71.8
DW       60.600 usec
DE       10.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       10.00 usec
PL1      -4.50 dB
SFO1     400.2024714 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1999678 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

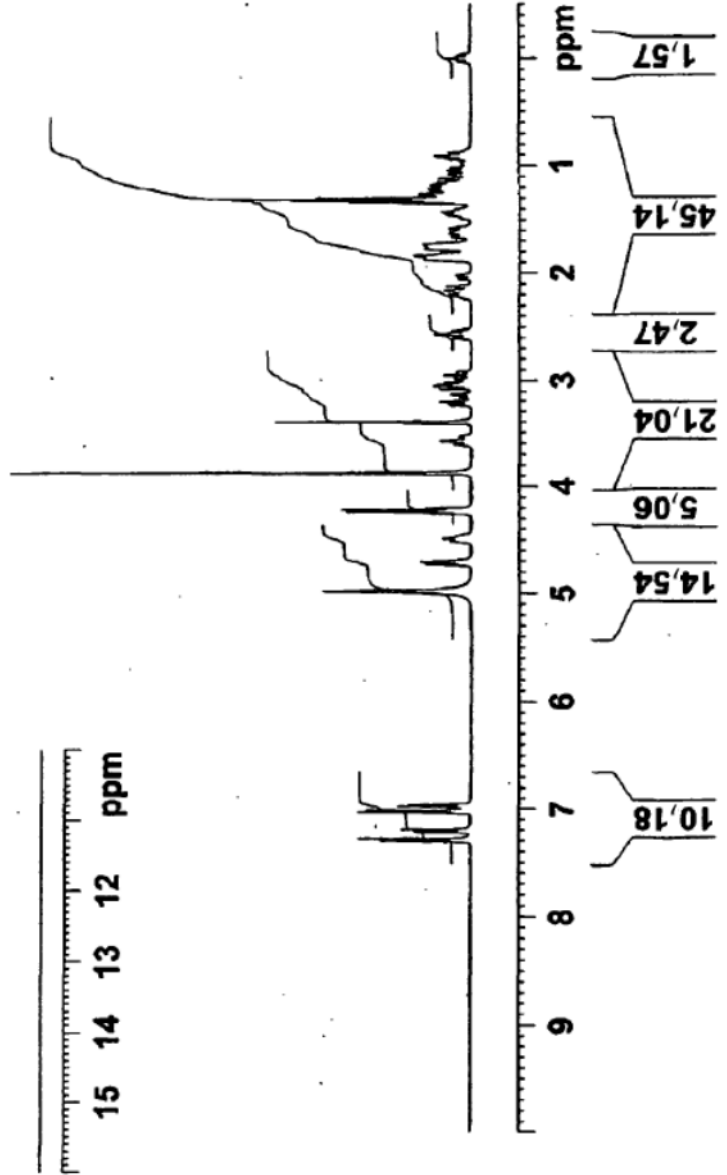


Figura 5b

```

Current Data Parameters
NAME      Jun06-2008
EXPNO    60
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080606
Time     9.23
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        16
DS        2
SWH       8250.825 Hz
FIDRES    0.125898 Hz
AQ        3.9715922 sec
RG        161.3
DW        60.600 usec
DE        10.00 usec
TE        300.0 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      LH
P1        10.00 usec
PL1       -4.50 dB
SFO1     400.2024714 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.2000000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

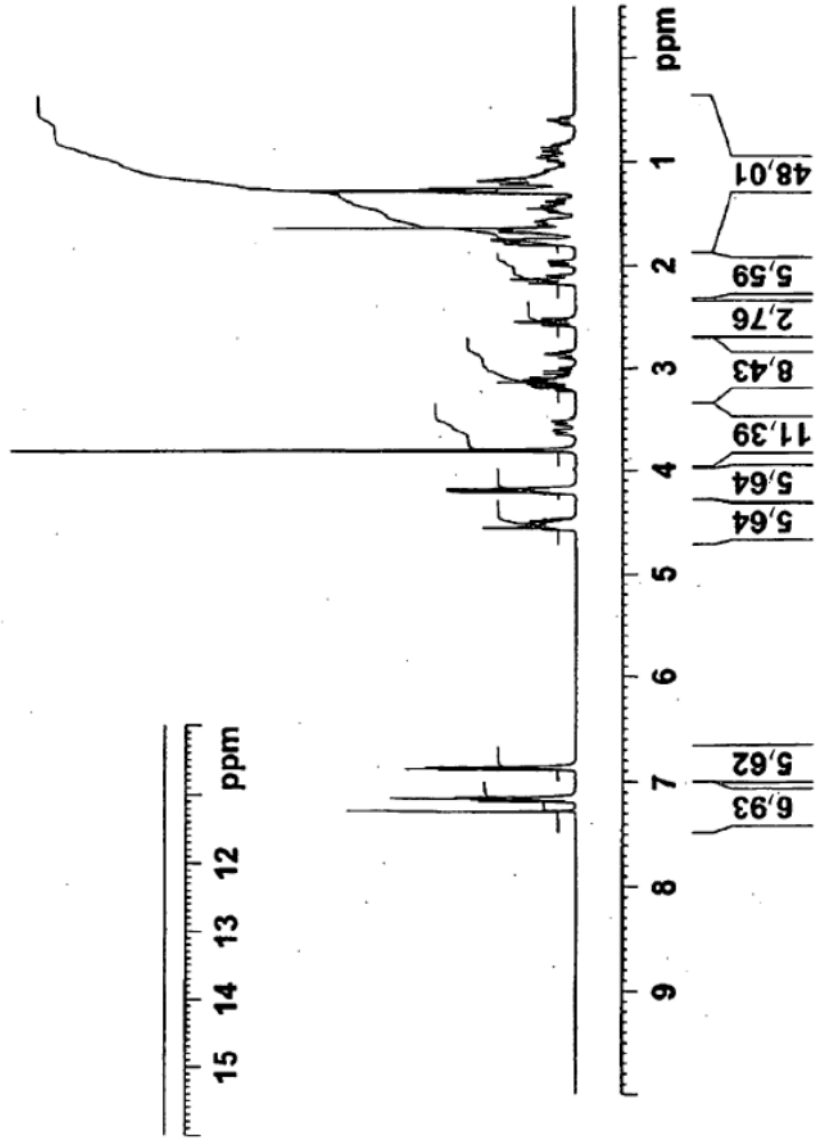


Figura 5c

SAMPLE: CD_7844_A

Sample id: tmpstudy

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd3od

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr2

File:

Mercury-400BB "frcermn01"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.002 sec

Width 6802.7 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 400.3867192 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 65536

Total time 1 min, 21 sec

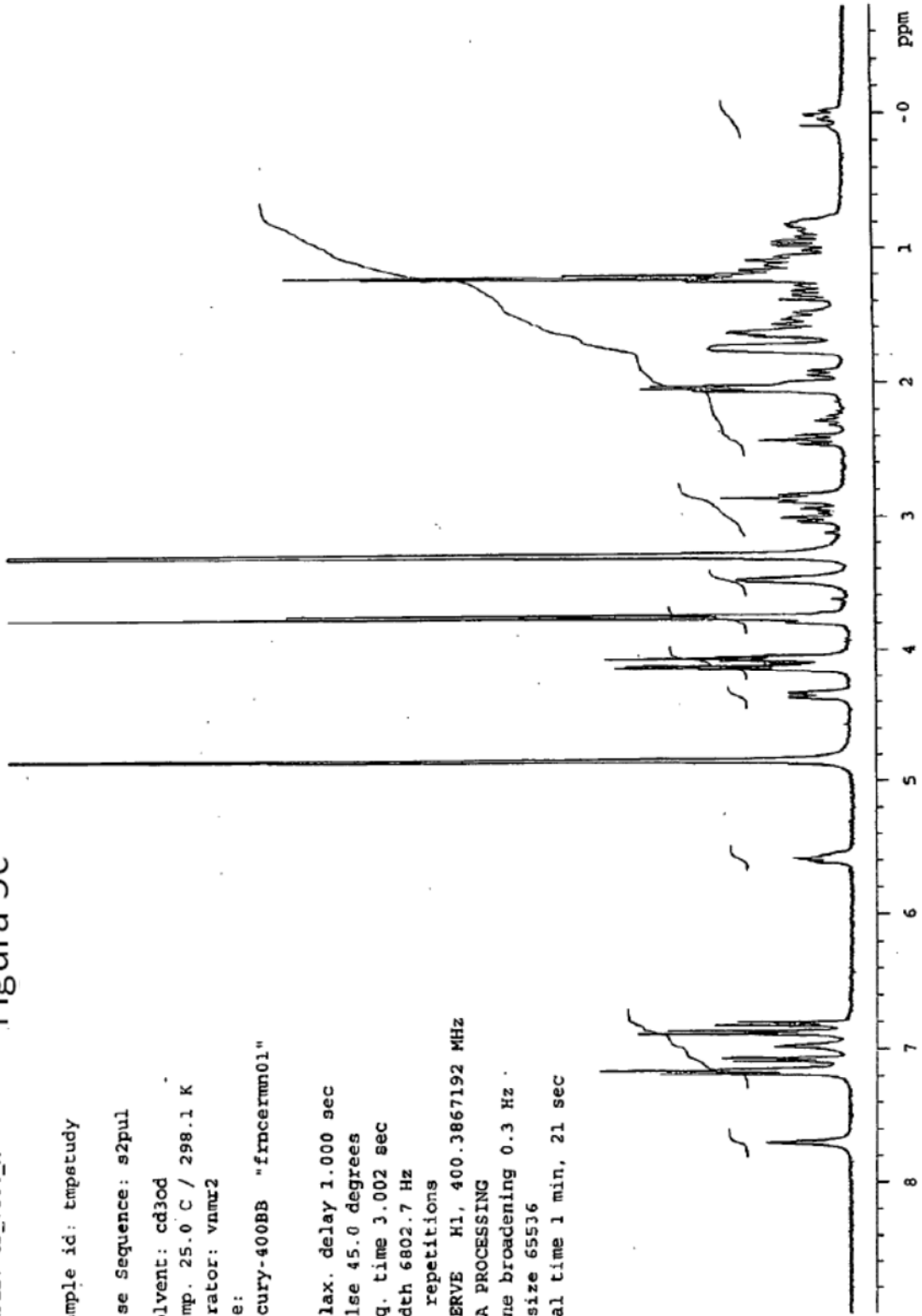


Figura 6

SAMPLE: CD_7845_A

Sample id: tmpstudy

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd3od

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr2

File:

Mercury-400BB "fmcernm01"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.002 sec

Width 6802.7 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 400.3867080 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 65536

Total time 1 min, 21 sec

