

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 386**

51 Int. Cl.:

C07C 275/06 (2006.01)

C07C 275/26 (2006.01)

C07D 213/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2012 PCT/US2012/026315**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012 WO12116176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012 E 12749383 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2678017**

54 Título: **Ureas asimétricas y usos médicos de las mismas**

30 Prioridad:

25.02.2011 WO PCT/CN2011/000298
22.03.2011 US 201161466070 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:

HELSINN HEALTHCARE S.A. (100.0%)
Via Pian Scairolo, 9
6912 Lugano - Pazzallo, CH

72 Inventor/es:

GARCIA RUBIO, SILVINA;
PIETRA, CLAUDIO;
GIULIANO, CLAUDIO y
LI, ZHIGANG

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 628 386 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

Ureas asimétricas y usos médicos de las mismas.

5 **Campo de la invención**

1. La presente invención se refiere a compuestos novedosos basados en ureas asimétricas, y a los mismos compuestos para uso médico.

10 **Antecedentes**

2. El receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS-R) regula varios procesos fisiológicos, que incluyen la liberación de la hormona de crecimiento (GH), el metabolismo y el apetito. La ghrelina, una hormona circulante producida predominantemente por las células endocrinas en el estómago, es su ligando endógeno. La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos con una cadena lateral de acilo requerida para la actividad biológica (Kojima et al., *Nature*, 402, 656-660, 1999). Se ha mostrado que la ghrelina estimula la liberación de la hormona de crecimiento (GH) y aumenta la ingesta de alimentos cuando se administra central y periféricamente (Wren et al., *Endocrinology*, 141, 4325-4328, 2000).

3. Los niveles endógenos de ghrelina aumentan con el ayuno y disminuyen con la re-alimentación en seres humanos (Cummings et al., *Diabetes*, 50, 1714-1719, 2001). La ghrelina también parece tener un papel en el mantenimiento del equilibrio de energía a largo plazo y la regulación del apetito. La administración crónica de ghrelina en roedores conduce a hiperfagia y ganancia de peso de forma independiente de la secreción de hormona de crecimiento (Tschop et al., *Nature*, 407, 908-913, 2000). Los niveles de ghrelina circulante disminuyen en respuesta a sobrealimentación crónica y aumentan en respuesta a un balance de energía negativo crónico asociado con anorexia o el ejercicio. Las personas obesas generalmente tienen niveles plasmáticos bajos de ghrelina (Tschop et al., *Diabetes*, 50, 707-709, 2001) en consecuencia a la respuesta fisiológica del cuerpo para reducir la ingesta de calorías. La ghrelina intravenosa es eficaz en la estimulación de la ingesta de alimento en seres humanos. Un estudio reciente mostró un aumento de la ingesta de alimento del 28 % de una comida estilo buffet con una infusión de ghrelina en comparación con el control salino (Wren et al., *J Clin Endocrinology and Metabolism*, 86, 5992, 2001).

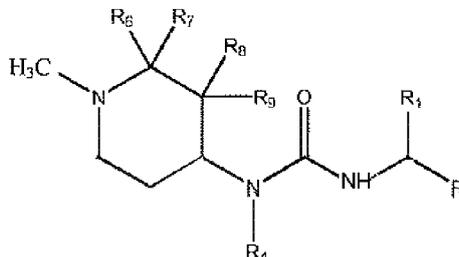
4. En vista de la evidencia experimental anterior, se han propuesto los compuestos que modulan la actividad del receptor de ghrelina para prevenir y/o tratar trastornos asociados con la fisiología del receptor de ghrelina. Por ejemplo, los antagonistas del receptor de ghrelina pueden reducir el apetito, reducir la ingesta de alimentos, inducir la pérdida de peso y tratar la obesidad sin afectar o reducir los niveles circulantes de hormona de crecimiento. Por otra parte, los agonistas del receptor de ghrelina pueden ser útiles para estimular la ingesta de alimentos y, por lo tanto, ser útiles para tratar trastornos alimentarios, por ejemplo, anorexia nerviosa, o en el tratamiento de caquexia resultante de cáncer, SIDA o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los agonistas de ghrelina también pueden ser útiles como agentes gastroprocinéticos que pueden potenciar la motilidad gastrointestinal aumentando la frecuencia de contracciones en el intestino delgado o hacerlas más fuertes, pero sin alterar su ritmo. Los agentes gastroprocinéticos se usan para aliviar los síntomas gastrointestinales tales como molestia abdominal, hinchamiento, estreñimiento, acidez, náuseas y vómitos, y se usan para tratar varios trastornos gastrointestinales, incluyendo, pero sin limitación, síndrome del intestino irritable, gastritis, enfermedad de reflujo ácido, gastroparesis y dispepsia funcional. Además, los compuestos que modulan la actividad del receptor de ghrelina también pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con abuso de sustancias, por ejemplo, abuso de alcohol o drogas (por ejemplo, anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metacualona y opioides), que se refiere a un patrón maladaptivo de uso de una sustancia que no es considerada dependiente.

5. Se han informado en la bibliografía varios compuestos que actúan sobre el receptor de ghrelina. YIL-781, por ejemplo, es un antagonista del receptor de ghrelina de molécula pequeña de Bayer que supuestamente mejora la tolerancia a la glucosa, suprime el apetito y promueve la pérdida de peso (Esler et al., *Endocrinology* 148 (11): 5175-5185); LY444711 es un agonista del receptor de ghrelina oralmente activo de Lilly que supuestamente induce adiposidad por estimulación del consumo de alimentos y restringe la utilización de grasa (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 5873-5876); La anamorelina es un agonista de molécula pequeña del receptor de ghrelina oralmente disponible de Helsinn Therapeutics que se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de anorexia y caquexia en pacientes con cáncer. Pueden encontrarse otros modulares del receptor de ghrelina de molécula pequeña en los documentos WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 y US 2009/0186870.

6. En vista de lo anterior, se desea encontrar nuevos compuestos que modulen la actividad del receptor de ghrelina con eficacia mejorada y menos efectos secundarios no deseados.

Sumario

7. En vista de lo anterior, los inventores han desarrollado una novedosa clase de compuestos particularmente aptos para modular el receptor de ghrelina y que tienen la fórmula general (I):



5

con R y R₁, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉ como se define en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables o aductos de los mismos. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

8. Los compuestos de fórmula (I), también conocidos como ureas asimétricas, son particularmente útiles para prevenir y/o tratar enfermedades que están relacionados fisiopatológicamente con el receptor de ghrelina en un sujeto, seleccionadas de obesidad, sobrepeso, trastorno alimentario, diabetes, síndrome metabólico, trastorno metabólico, caquexia resultado de cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva, debilitamiento debido al envejecimiento o al SIDA, fallo hepático crónico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad gastrointestinal, trastorno gástrico o abuso de sustancias. En consecuencia, en otra realización, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que está mediada por el receptor de ghrelina, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo.

9. También se desvelan composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están relacionadas fisiopatológicamente con el receptor de ghrelina en un sujeto, como se especifica por las presentes reivindicaciones, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

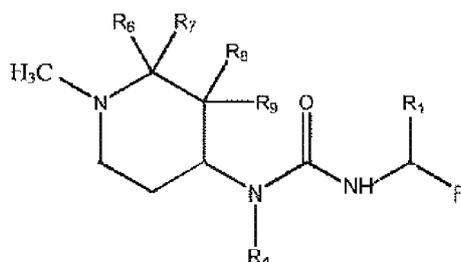
25

Descripción detallada**Materiales****A. Compuestos**

10. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

11. Se desvelan compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables o aductos de los mismos, representados por la fórmula (I):

35



en la que:

40

R se selecciona del grupo que consiste en arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, alquilo, cada uno opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes;

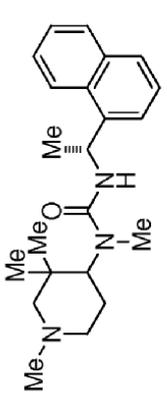
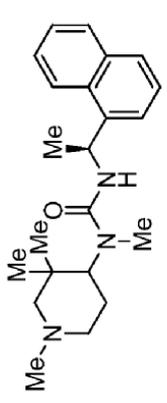
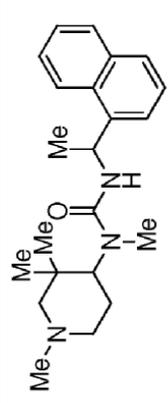
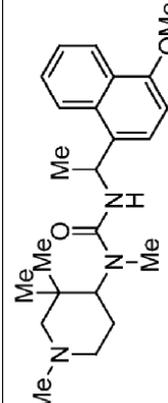
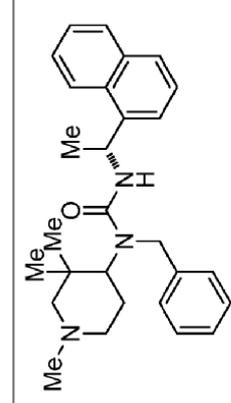
R₆, R₇, R₈, R₉ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo R¹⁰³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -NO₂, -OR¹⁰⁴, hidroxilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -C(O)R¹⁰⁴, -C(O)OR¹⁰⁴, -C(O)NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴S(O)₂R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴C(O)R¹⁰⁵, -S(O)₂R¹⁰⁴, -SR¹⁰⁴ y -S(O)₂NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, cada uno opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes; y

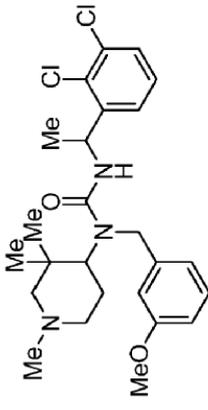
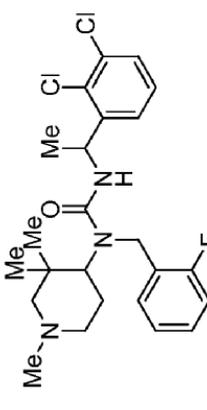
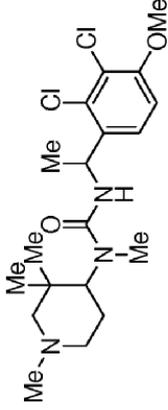
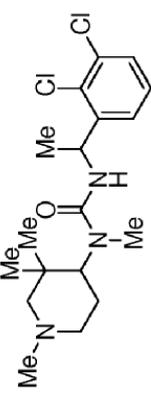
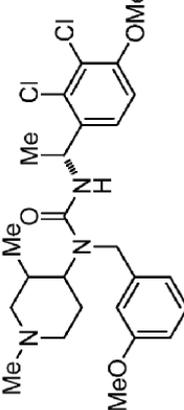
cada uno de R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -NO₂, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.

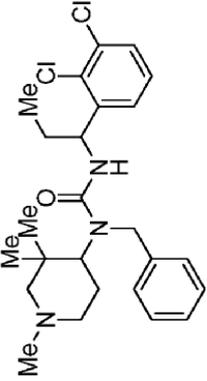
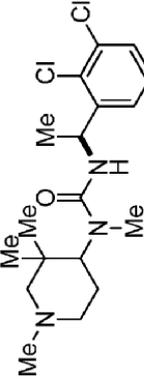
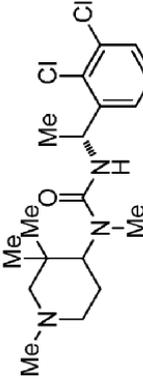
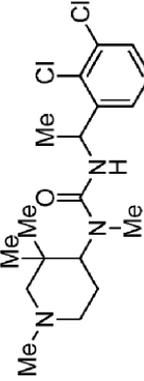
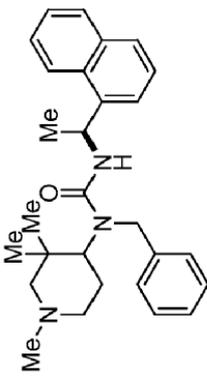
En algunas formas, los compuestos como se desvelan en la presente son compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o aductos de los mismos, en la que R es fenilo o naftaleno que está independientemente sustituido opcionalmente con uno a seis sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi, etoxi, metilo y etilo. En algunas otras formas, los compuestos como se desvelan en la presente son compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o aductos de los mismos, en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, -CH₂OH y -CH₂-O-CH₂-fenilo.

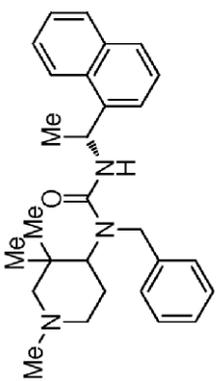
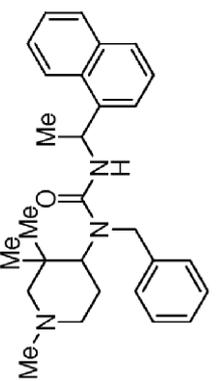
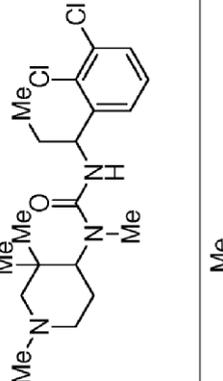
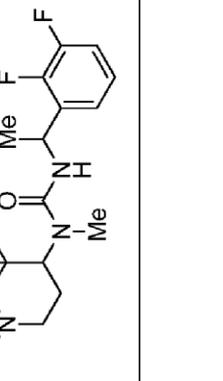
12. En algunas otras formas, los compuestos como se desvelan en la presente son compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o aductos de los mismos, en la que R₄ es metilo, etilo, bencilo, o bencilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, ciano e hidroxilo.

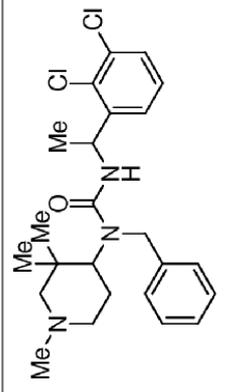
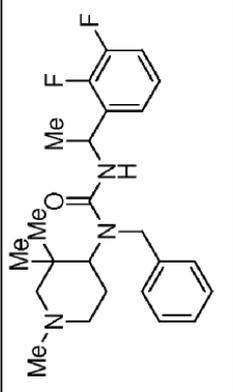
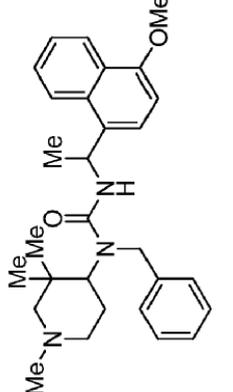
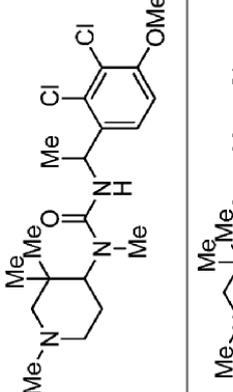
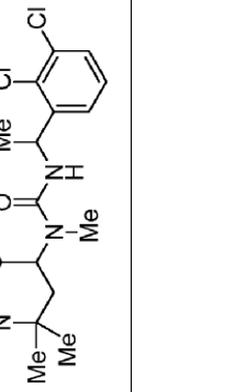
13. En algunas otras formas, los compuestos como se desvelan en la presente son compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o aductos de los mismos, en la que cada uno de R₈ y R₉ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo. En algunas formas, los compuestos como se desvelan en la presente son compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o aductos de los mismos, en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

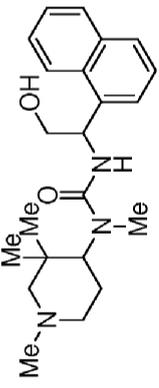
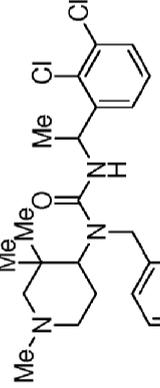
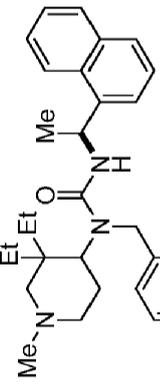
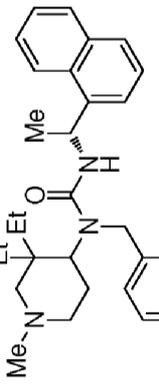
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA1		1-metil-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA2		1-metil-3-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA3		1-metil-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA4		3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA5		1-bencil-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

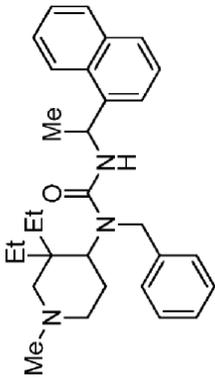
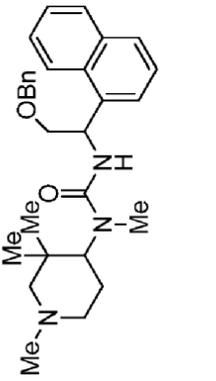
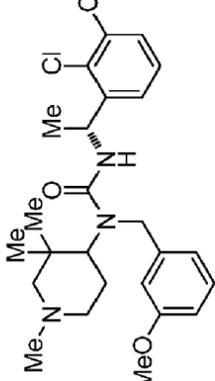
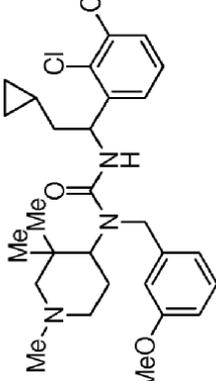
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA6		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA7		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-fluorobencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA8		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA9		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA10		3-((R)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,

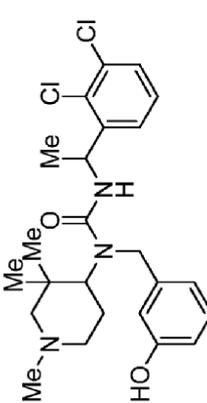
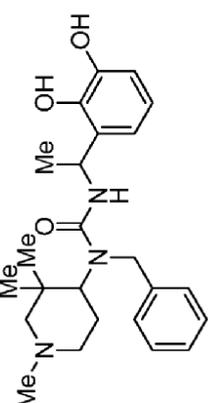
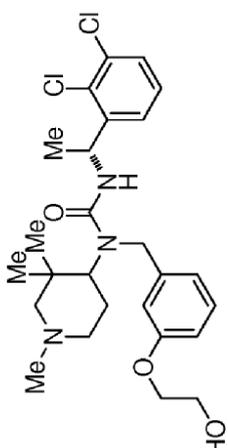
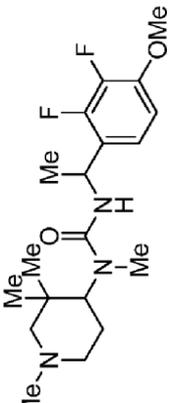
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA11		1-bencil-3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA12		3-((S)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA13		3-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA14		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA15		1-bencil-3-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

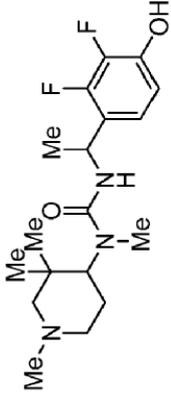
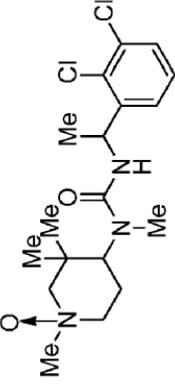
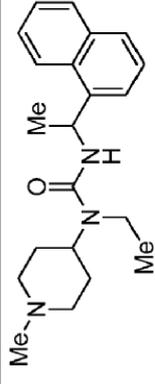
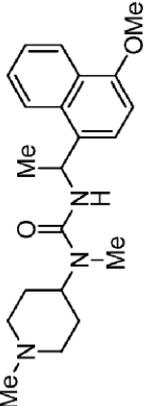
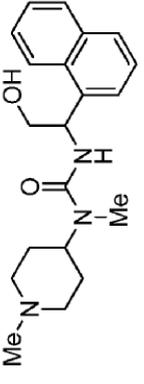
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA16		1-bencil-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA17		1-bencil-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA18		3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA19		3-(1-(2,3-difluorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

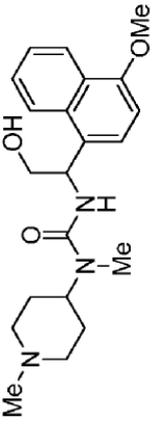
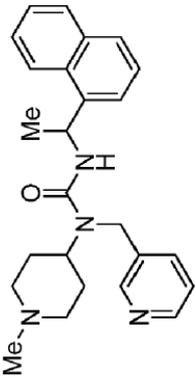
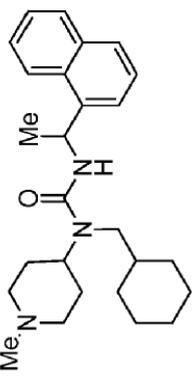
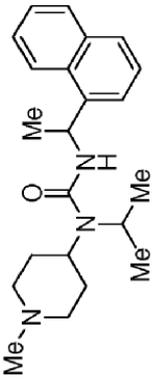
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA20		1-bencil-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA21		1-bencil-3-(1-(2,3-d ifluorofenil)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA22		1-bencil-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA23		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA24		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,2,4,5,5-pentametilpiperidin-4-il)urea,

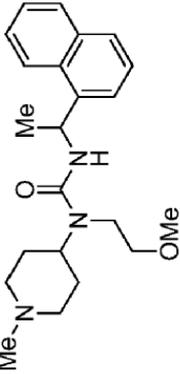
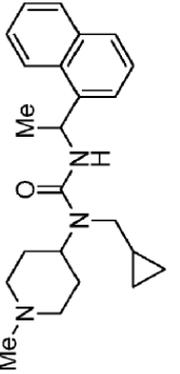
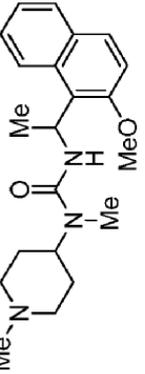
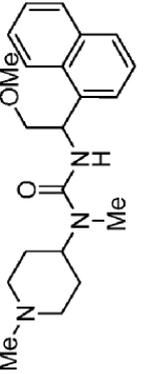
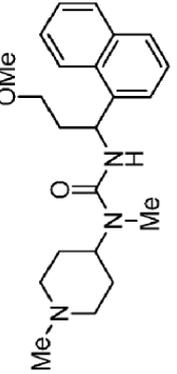
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA26		3-(2-hidroxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA27		1-(4-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA28		1-bencil-1-(3,3-dietil-1-metilpiperidin-4-il)-3-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA29		1-bencil-1-(3,3-dietil-1-metilpiperidin-4-il)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,

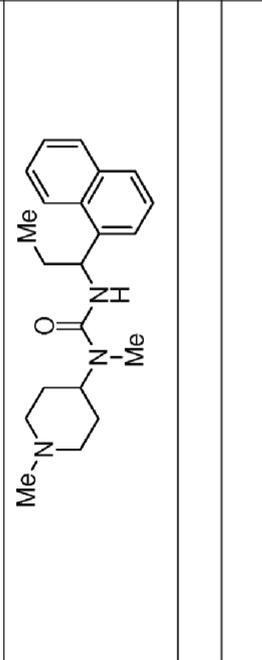
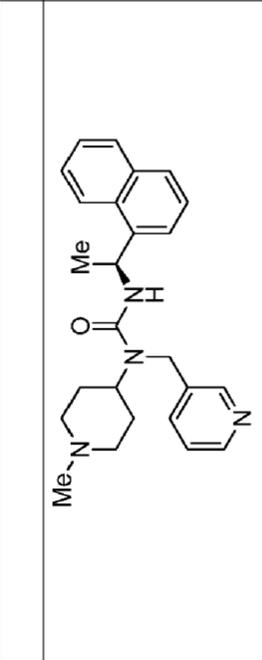
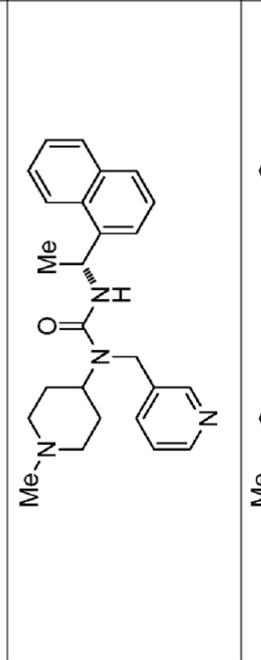
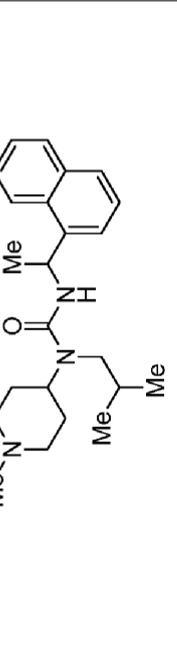
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA30		1-bencil-1-(3,3-dietil-1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA31		3-(2-(benciloxi)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA33		3-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA34		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

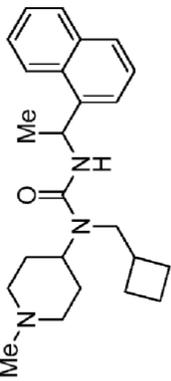
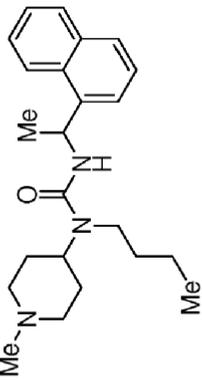
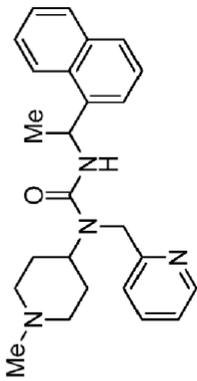
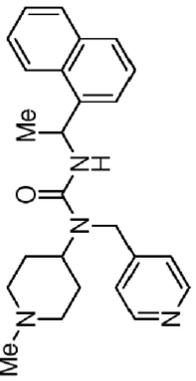
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA35		3-((1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-hidroxibencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA37		1-bencil-3-(1-(2,3-dihidroxifenil)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA38		3-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-(2-hidroxietoxi)bencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA39		3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

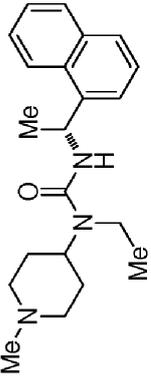
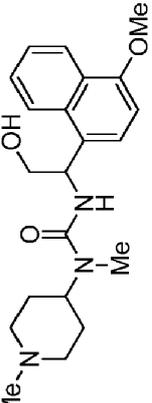
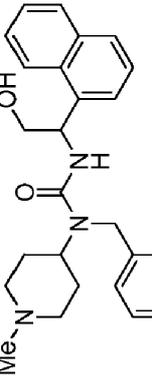
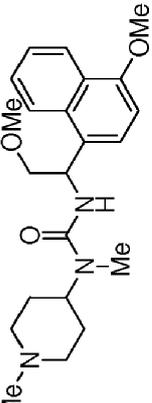
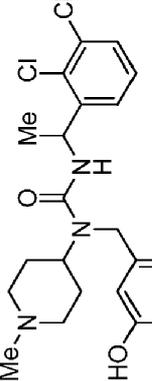
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA40		3-(1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA44		1-óxido de 4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metilureido)-1,3,3-trimetilpiperidina,
GA46		1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA47		3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA48		3-(2-hidroxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

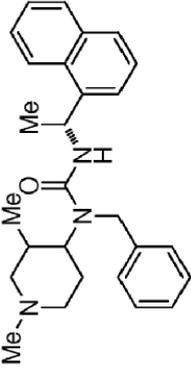
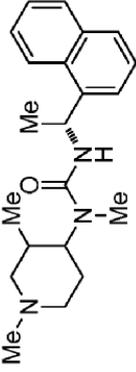
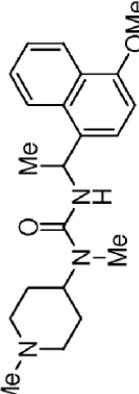
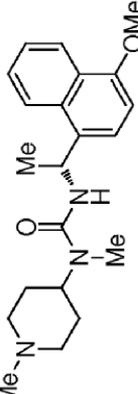
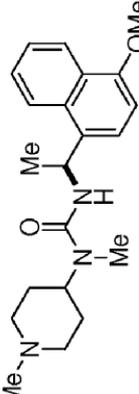
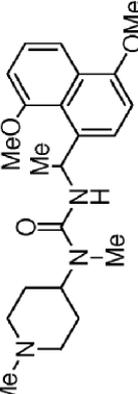
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA49		3-(2-hidroxi-1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA50		1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA57		1-(ciclohexilmetil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA58		1-isopropil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,

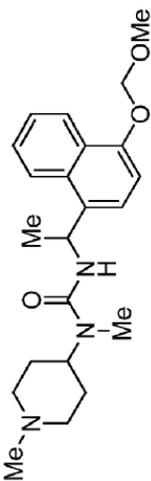
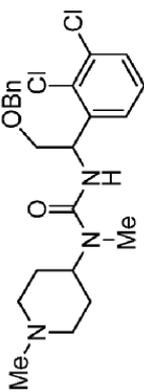
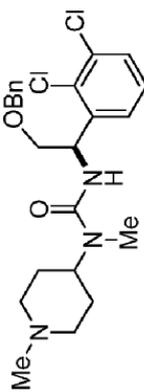
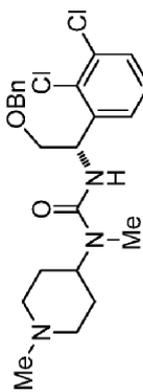
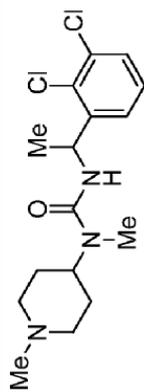
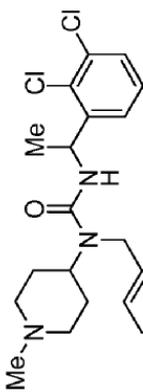
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA59		1-(2-metoxietil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA62		1-(ciclopropilmetil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA63		3-(1-(2-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA67		3-(2-metoxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA68		3-(3-metoxi-1-(naftalen-1-il)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

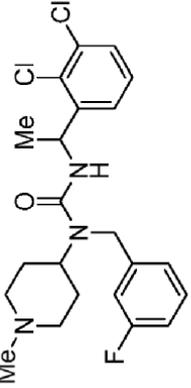
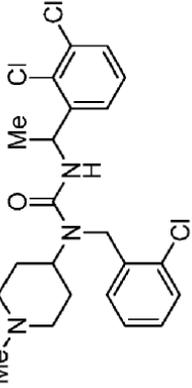
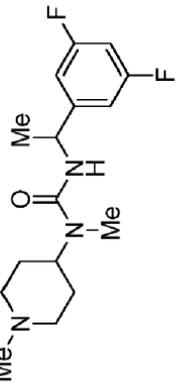
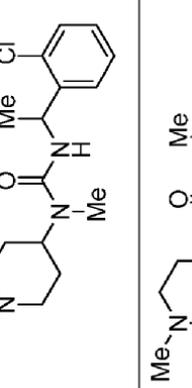
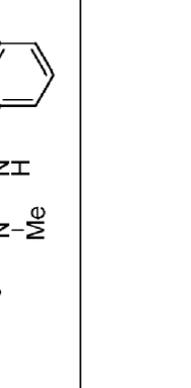
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA69		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)propil)urea,
GA73		(S)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA74		(R)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA75		1-isobutil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,

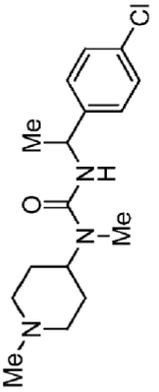
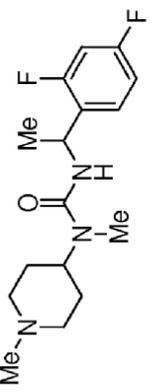
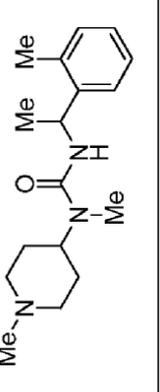
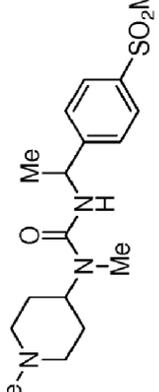
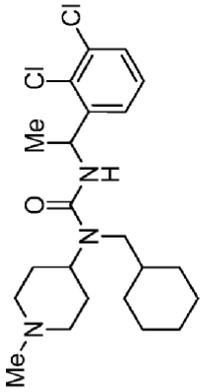
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA76		1-(ciclobutilmetil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA77		1-butil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA79		1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-2-ilmetil)urea,
GA80		1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-4-ilmetil)urea,

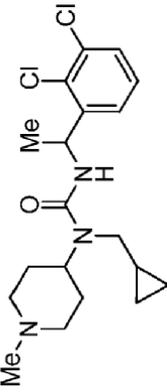
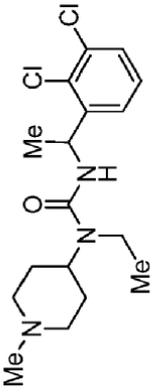
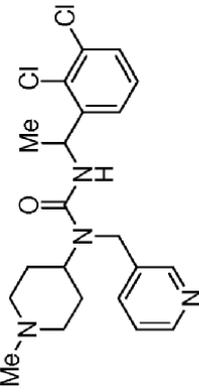
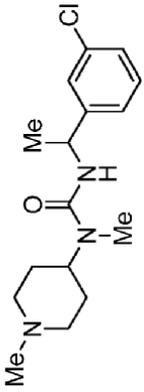
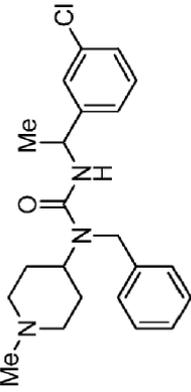
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA82		(R)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA83		3-(2-hidroxi-1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA84		3-(2-hidroxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA85		3-(2-metoxi-1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA86		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-hidroxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

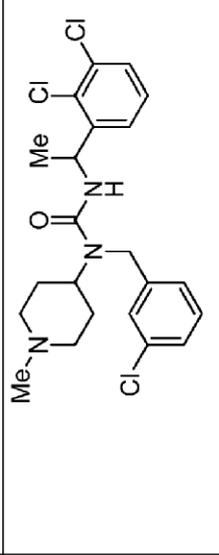
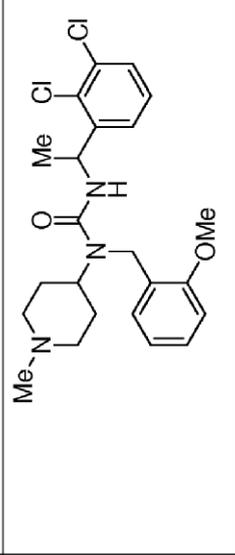
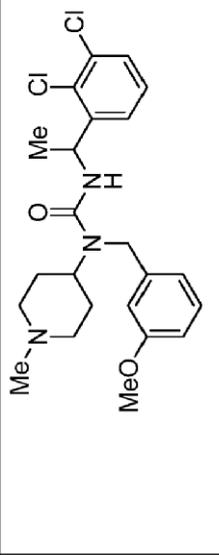
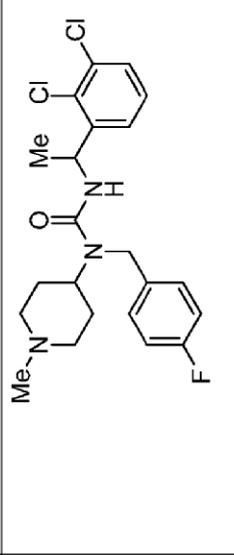
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA87		1-bencil-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA88		1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-metil-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA89		3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA90		(R)-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA91		(S)-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA92		3-(1-(4,8-dimetoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA93		3-(1-(4-(metoximetoxi)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA94		3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA95		(R)-3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA96		(S)-3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA97		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA98		1-bencil-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

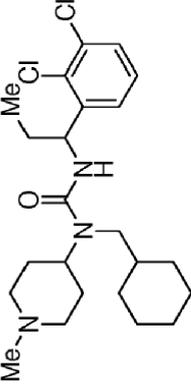
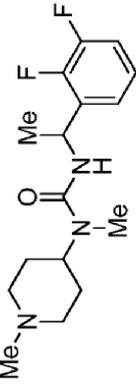
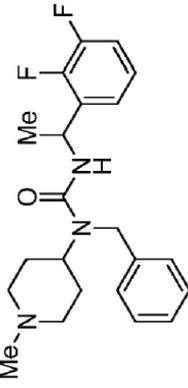
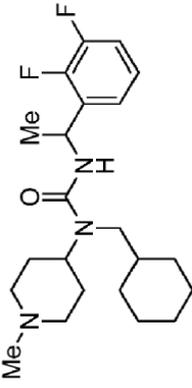
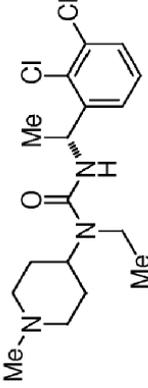
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA99		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-fluorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA100		1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA101		3-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA102		3-(1-(2-clorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA103		3-(1-(3-fluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA104		3-(1-(4-clorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA105		3-(1-(2,4-difluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA106		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(o-tolil)etil)urea,
GA107		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(metilsulfoni)fenil)etil)urea,
GA108		1-(ciclohexilmetil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

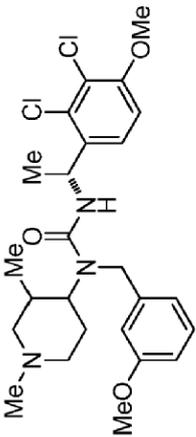
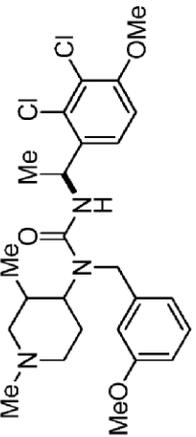
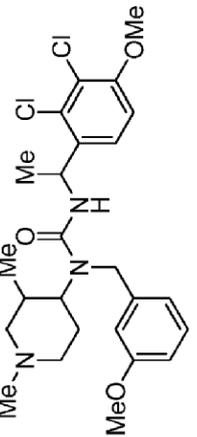
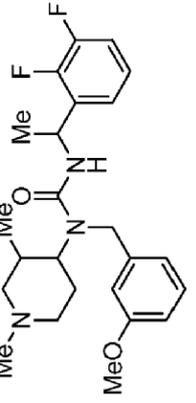
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA109		1-(ciclopropilmetil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA110		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA111		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA112		3-(1-(3-clorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA113		1-bencil-3-(1-(3-clorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

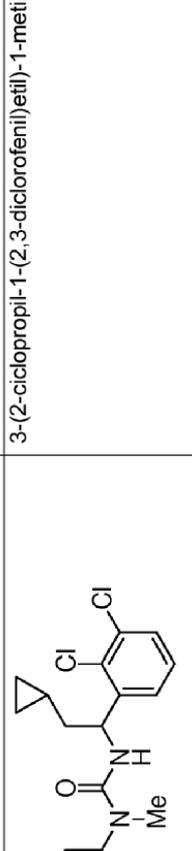
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA114		1-(3-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA115		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-metoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA116		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA117		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-fluorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

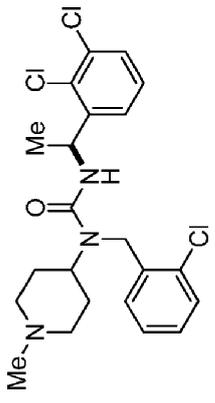
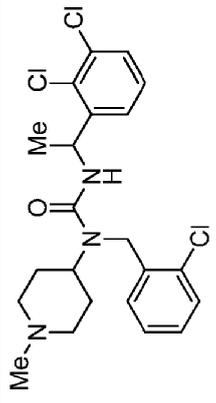
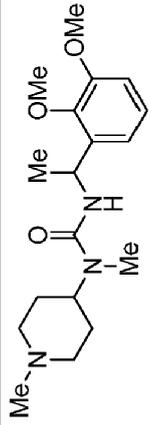
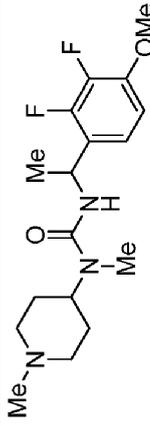
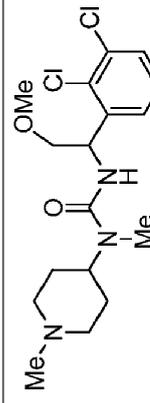
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA118		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-fluorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA119		1-(4-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA120		3-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA121		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-metoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA122		3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA123		1-(ciclohexilmetil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA124		3-(1-(2,3-d ifluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA125		1-bencil-3-(1-(2,3-d ifluorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA126		1-(ciclohexilmetil)-3-(1-(2,3-d ifluorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA127		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

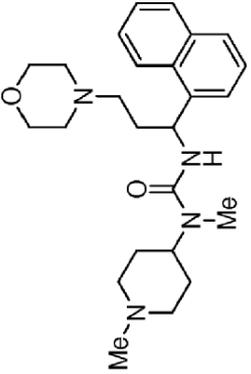
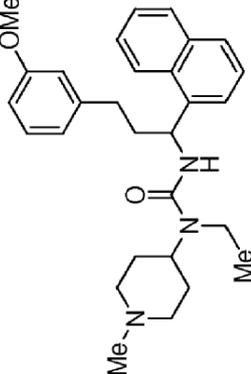
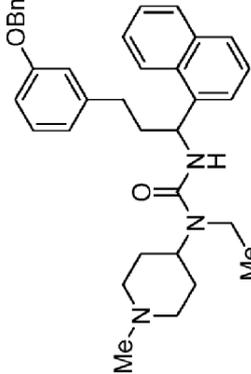
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA128		1-bencil-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)urea,
GA129		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-metilurea,
GA130		(S)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA131		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA132		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

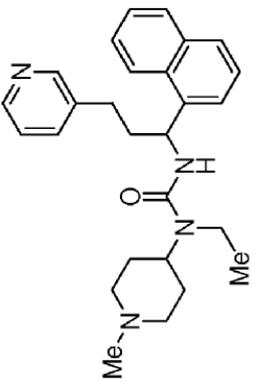
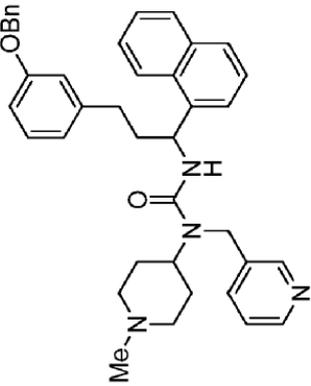
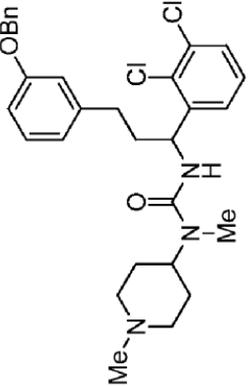
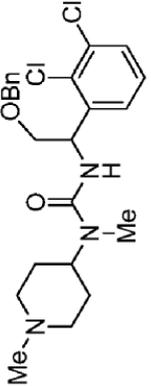
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA133		3-((R)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,
GA134		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,
GA135		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,
GA136		3-(1-(2,3-d ifluorofenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,

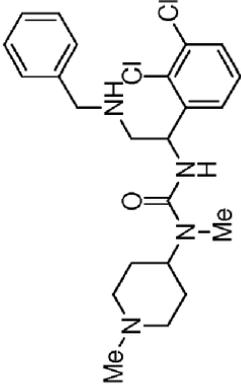
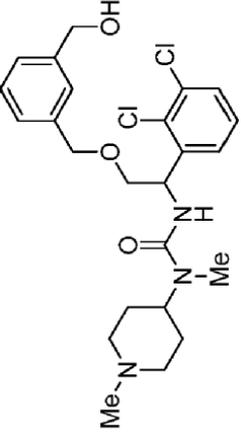
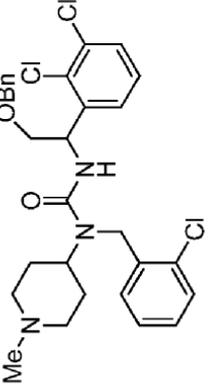
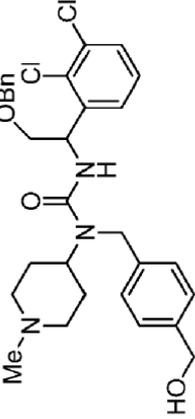
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA137		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-(hidroximetil) bencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA138		4-((3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)metil)benzoato de metilo,
GA139		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA140		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA141		(R)-1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

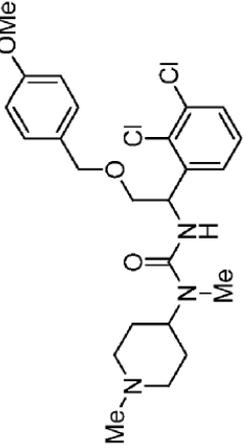
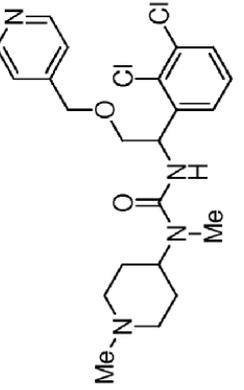
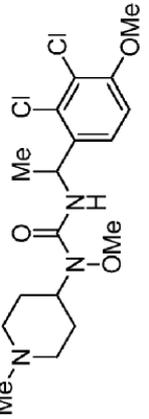
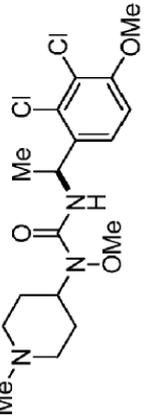
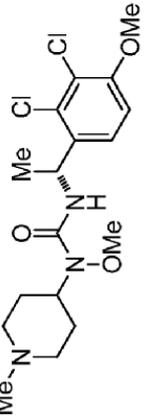
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA142		<p>(S)-1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,</p>
GA143		<p>1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,</p>
GA144		<p>3-(1-(2,3-dimetoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,</p>
GA145		<p>3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,</p>
GA146		<p>3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-metoxietil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,</p>

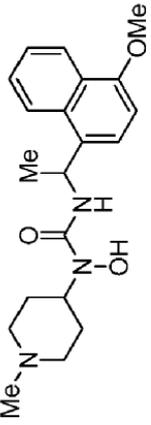
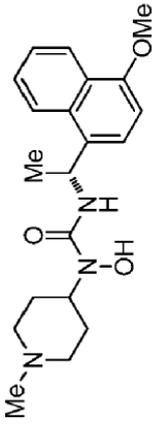
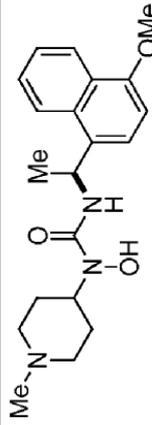
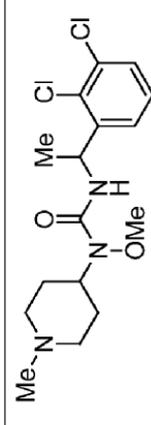
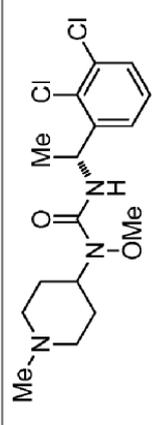
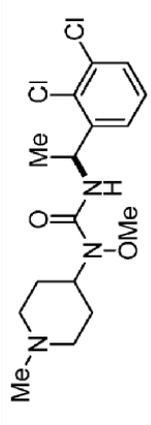
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA147		N-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)acetamida,
GA148		3-(1-(4-amino-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA149		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA150		1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)-3-(3-(piridin-3-iloxi)fenil)propil)urea,
GA151		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)-3-(1-(piridin-3-il)propil)urea,

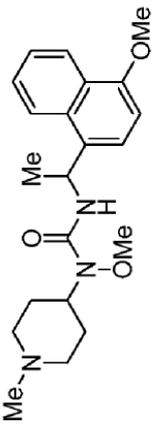
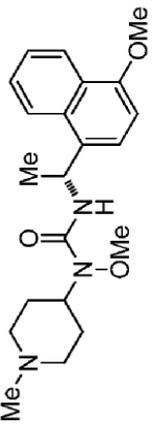
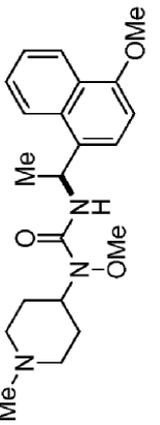
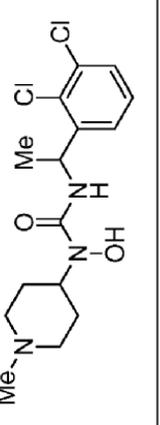
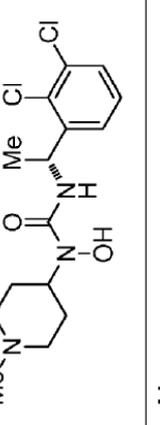
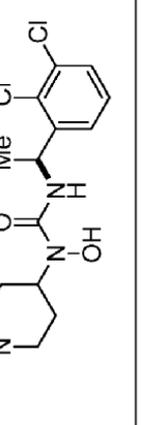
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA152		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-morfolino-1-(naftalen-1-il)propil)urea,
GA153		1-etil-3-(3-(3-metoxifenil)-1-(naftalen-1-il)propil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA154		3-(3-(3-(benciloxi)fenil)-1-(naftalen-1-il)propil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA155		1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)-3-(piridin-3-il)propil)urea,
GA156		3-(3-(3-(benciloxi)fenil)-1-(naftalen-1-il)propil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA157		3-(3-(3-(benciloxi)fenil)-1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA158		3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

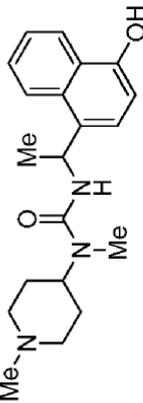
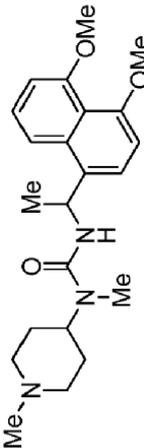
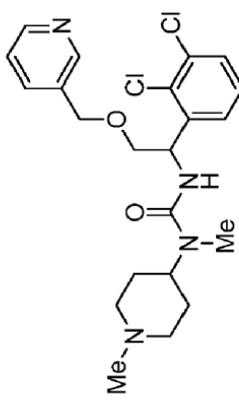
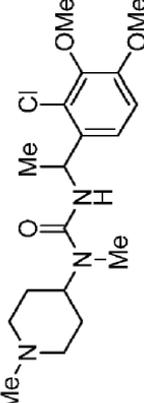
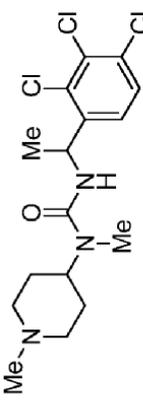
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA159		3-(2-(bencilamino)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA160		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-((3-(hidroximetil)bencil)oxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA161		3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-clorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA162		3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

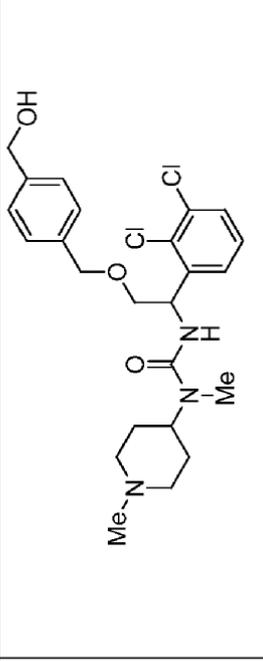
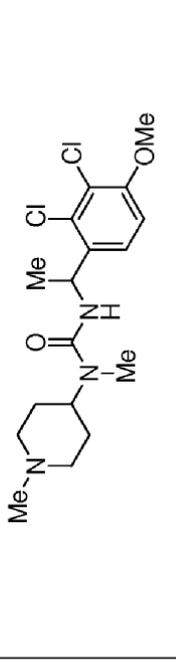
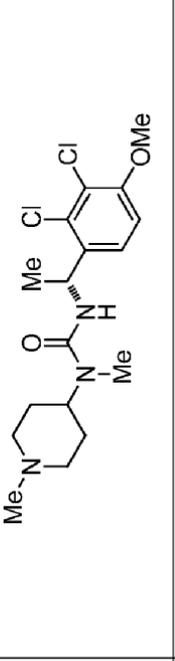
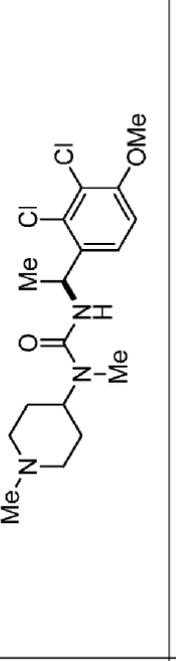
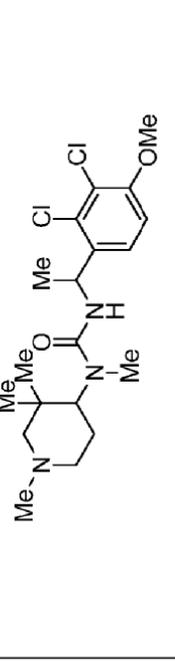
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA163		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA164		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-4-ilmetoxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA165		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA166		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA167		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

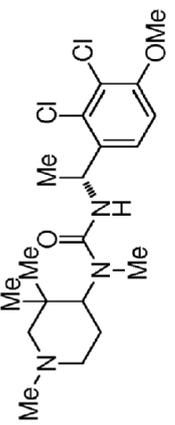
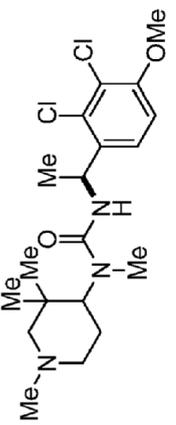
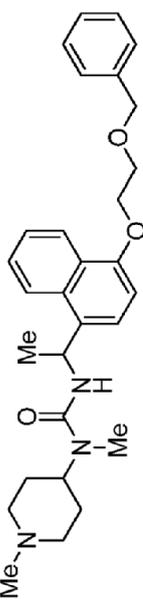
Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA168		1-hidroxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA169		(R)-1-hidroxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA170		(S)-1-hidroxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA171		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA172		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA173		(S)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA174		1-metoxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA175		(R)-1-metoxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA176		(S)-1-metoxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA177		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA178		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA179		(S)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA180		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA181		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA182		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA183		3-(1-(2,3-dicloro-4-(dimetilamino)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA184		3-(1-(4-(4-metoxibenil)oxi)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA185		3-(1-(4-hidroxi-naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea.
GA186		3-(1-(4,5-dimetoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea.
GA187		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilmetoxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea.
GA189		3-(1-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea.
GA190		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(2,3,4-triclorofenil)etil)urea.

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA196		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-((4-(hidroximetil)benzil)oxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA197		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA198		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA199		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA200		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)1-etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

Compuesto n.º	Estructura química	Nombre químico
GA201		3-((R)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil) 1 etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA202		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil) 1 etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea, y
GA203		3-(1-(4-(2-(bencloxi)etoxi)nafalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea.

1. Isómeros

14. Cuando un centro asimétrico está presente en un compuesto de fórmula (I), en lo sucesivo en el presente documento denominado como los compuestos desvelados, el compuesto puede existir en forma de isómeros ópticos (enantiómeros). En algunas formas, los compuestos y composiciones que se desvelan pueden comprender enantiómeros y mezclas, incluyendo mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I). En algunas formas, para los compuestos de fórmula (I) que contienen más de un centro asimétrico, los compuestos y composiciones que se desvelan pueden comprender formas diastereoméricas (diastereómeros individuales y mezclas de los mismos) de los compuestos. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo o resto alqueno, pueden surgir isómeros geométricos.

2. Formas tautoméricas

15. Las composiciones y compuestos que se desvelan comprenden las formas tautoméricas de compuestos de fórmula (I). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Éste puede adoptar la forma de tautomería de protones en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Por lo tanto, un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Las diferentes relaciones de los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes en la molécula, así como la técnica particular de cristalización usada para aislar un compuesto.

3. Sales

16. Las composiciones y compuestos que se desvelan pueden usarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, también se puede usar una sal de un compuesto como un auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

17. Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usarse en un contexto in vitro), la sal preferiblemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto, tal como los compuestos desvelados, con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los usos desvelados debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto precursor. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos desvelados son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos desvelados que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

18. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos desvelados, cuando es posible incluyen los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen en general, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

19. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

20. Además, cuando los compuestos desvelados llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de cobre, calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En algunas formas, las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

21. Las sales orgánicas pueden hacerse a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como

trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C1-C6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, dimetilo, sulfatos de dimetilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. En algunas formas, también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Los compuestos desvelados pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. Un "solvato" como se usa en el presente documento, es una solución no acuosa o dispersoide en la que hay una combinación no covalente o que se puede dispersar fácilmente entre el solvente y el soluto, o medio de dispersión y fase dispersa.

6. Esquemas sintéticos generales

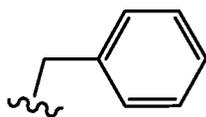
24. Los compuestos de la fórmula (I) (y otros compuestos desvelados), o sus sales farmacéuticamente aceptables o aductos, pueden prepararse por los métodos como se ilustran por los ejemplos descritos en la sección de "Ejemplos", junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son conocidas por los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos de rutina conocidos en la técnica (tal como los métodos desvelados en libros de referencia convencionales tal como Compendium of Organic Synthesis Methods, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)). Los métodos preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, los que se describen a continuación. Durante cualquiera de las siguientes secuencias de síntesis puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los desvelados en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, y P. G. M. Wuts y T.W.Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2006. El aislamiento y purificación de los productos se logra por procedimientos estándares, que se conocen por un químico con experiencia ordinaria.

7. Definición de términos

25. El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por la eliminación de un hidrógeno) que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una realización de uno a doce átomos de carbono; en otra realización, de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo, iso-amilo, hexilo y similares.

26. El término "alqueno" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y de uno a veinte átomos de carbono; en otra realización, de dos a doce átomos de carbono; en otra realización, de dos a seis átomos de carbono; y en otra realización, de dos a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de alqueno incluyen etenilo (también conocido como vinilo), alilo, propenilo (incluyendo 1-propenilo y 2-propenilo) y butenilo (incluyendo 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo). El término "alqueno" incluye sustituyentes que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

27. El término "bencilo" se refiere a un radical metilo sustituido con fenilo, es decir, la siguiente estructura:



28. La expresión "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo cíclico saturado, cíclico parcialmente saturado, o aromático que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("átomos en el anillo" son los átomos unidos juntos para formar el anillo). Un anillo carbocíclico contiene típicamente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Un "sistema anular carbocíclico" como alternativa, puede ser 2 o 3 anillos condensados entre sí, tales como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, biciclodecenilo, antraceno, fenantreno, benzonaftenilo (también conocido como "fenalenilo"), fluorenilo y decalinilo.

29. La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo cíclico saturado, cíclico parcialmente saturado, o

aromático que contiene de 3 a 14 átomos en el anillo ("átomos en el anillo" son los átomos unidos juntos para formar el anillo). en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

5 30. El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico saturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 31. El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados a un anillo aromático C₆-C₁₀ o a un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo cicloalquilo condensado como un sustituyente está unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando tal grupo cicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están unidos cada uno a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático C₆-C₁₀ condensado o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ u =O.

15 32. El término "cicloalquenilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico parcialmente insaturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono, típicamente de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

20 33. Un cicloalquilo o cicloalquenilo puede ser un anillo individual, que típicamente contiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Como alternativa, 2 o 3 anillos pueden condensarse entre sí, tales como biciclodecanilo y decalinilo.

25 34. El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. Como ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenilo. El término "arilo" también incluye sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenilo que están condensados a un anillo carbocíclico C₄-C₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o C₆, o a un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo arilo condensado como un sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo arilo condensado. Cuando tal grupo arilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El anillo condensado carbocíclico C₄-C₁₀ o heterocíclico de 4-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, o =O. Por consiguiente, los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo isoindenilo, indanilo, antracenilo, fenantrenilo, benzonaftenilo (también conocido como "fenalenilo"), y fluorenilo

30 35. En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, etc.) se indica por el sufijo "C_x-C_y", en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para mayor ilustración, cicloalquilo C₃-C₆ se refiere a cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

45 36. En algunos casos, la cantidad de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica con el sufijo "X-Y miembros", en el que x es el mínimo e y es la cantidad máxima de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5-8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

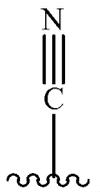
50 37. El término "hidrógeno" se refiere a un sustituyente de hidrógeno, y puede representarse como -H.

55 38. El término "hidroxi" se refiere a -OH. Cuando se usa junto con otros términos, el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que llevan un carbono al que se une uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

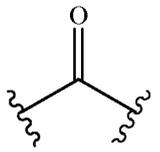
39. El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente hidroxi. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

60 40. El término "nitro" significa -NO₂.

41. El término "ciano" (también denominado como "nitrilo") -CN, que también puede representarse:



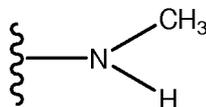
42. El término "carbonilo" significa $-C(O)-$, que también puede representarse como:



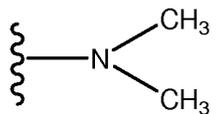
5

43. El término "amino" se refiere a $-NH_2$.

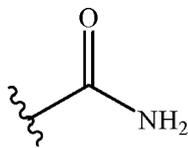
10 44. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, en el que al menos una cadena alquilo está unida al nitrógeno amino en lugar de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes alquilamino incluyen monoalquilamino tal como metilamino (ilustrado por la fórmula $-NH(CH_3)$), que también puede representarse:



15 y dialquilamino tal como dimetilamino, (ilustrado por la fórmula $-N(CH_3)_2$), que también puede representarse:



20 45. El término "aminocarbonilo" significa $-C(O)-NH_2$, que también puede representarse como:



25 46. El término "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como $-F$), cloro (que puede representarse como $-Cl$), bromo (que puede representarse como $-Br$), o yodo (que puede representarse como $-I$). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es un flúor.

30 47. El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Cuando más de un hidrógeno se reemplaza con halógenos, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y heptafluoropropilo. Para mayor ilustración, "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi"), y 2,2,2-trifluoroetoxi. Ha de reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un sustituyente halógeno, los sustituyentes halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique otra cosa).

35

48. El prefijo "perhalo" indica que cada sustituyente hidrógeno en el sustituyente al que está unido el prefijo se reemplaza con un sustituyente halógeno independientemente seleccionado. Si todos los sustituyentes halógeno son idénticos, el prefijo puede identificar el sustituyente halógeno. Por lo tanto, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada sustituyente hidrógeno en el sustituyente al que está unido el prefijo se reemplaza con un sustituyente flúor. Para ilustración, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo en el que un sustituyente flúor está en el lugar de cada sustituyente hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes perfluoroalquilo incluyen trifluorometilo (-CF₃), perfluorobutilo, perfluoroisopropilo, perfluorododecilo y perfluorodecilo. Para más ilustración, el término "perfluoroalcoxi" se refiere a un sustituyente alcoxi en el que cada sustituyente hidrógeno se reemplaza con un sustituyente flúor. Los ejemplos de sustituyentes perfluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi (-O-CF₃), perfluorobutoxi, perfluoroisopropoxi, perfluorododecoxi y perfluorodecoxi.

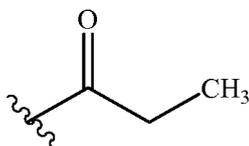
49. El término "oxo" se refiere a =O.

50. El término "oxi" se refiere a un sustituyente éter, y puede representarse como -O-.

51. El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como -O-R, en el que R representa el grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

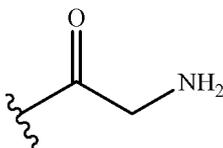
52. El término "alquiltio" significa -S-alquilo. Por ejemplo, "metiltio" es -S-CH₃. Otros ejemplos de alquiltio incluyen etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

53. El término "alquilcarbonilo" significa -C(O)-alquilo. Por ejemplo, "etilcarbonilo" puede representarse como:

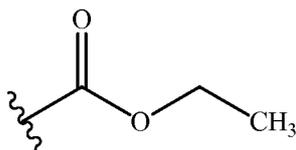


Los ejemplos de otro alquilcarbonilo incluyen metilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

54. El término "aminoalquilcarbonilo" significa -C(O)-alquil-NH₂. Por ejemplo, "aminometilcarbonilo" puede representarse como:



55. El término "alcoxicarbonilo" significa -C(O)-O-alquilo. Por ejemplo, "etoxicarbonilo" puede representarse como:



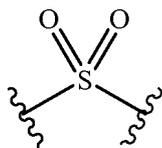
Los ejemplos de otro alcoxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo. En otra realización, cuando el átomo de carbono del carbonilo está unido a un átomo de carbono de un segundo alquilo, el grupo funcional resultante es un éster.

56. Los términos "tio" y "tia" se refieren a un átomo de azufre divalente y tal sustituyente puede representarse como -S-. Por ejemplo, un tioéter se representa como "alquil-tio-alquilo" o, como alternativa, alquil-S-alquilo.

57. El término "tiol" se refiere a un sustituyente sulfhidrilo, y puede representarse como -SH.

58. El término "tiona" se refiere a =S.

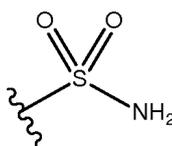
59. El término "sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2-$, que también puede representarse como:



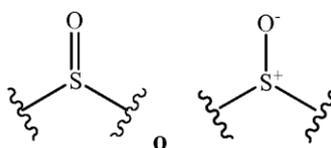
5

Por lo tanto, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" se refiere a alquil- $S(O)_2$ -alquilo. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

60. El término "aminosulfonilo" significa $-S(O)_2-NH_2$, que también puede representarse como:



61. El término "sulfínilo" o "sulfóxido" significa $-S(O)-$, que también puede representarse como:



15

62. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilsulfínalquilo" o "alquilsulfoxidoalquilo" se refiere a alquil- $S(O)$ -alquilo. Los grupos alquilsulfínilo ejemplares incluyen metilsulfínilo, etilsulfínilo, butilsulfínilo y hexilsulfínilo.

63. El término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura anular saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Como alternativa, un heterocicloalquilo puede comprender 2 o 3 anillos condensados entre sí, en el que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo en el anillo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo en el anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al menos a un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

64. El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados a un anillo aromático C_6-C_{10} o a un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo heterocicloalquilo condensado como un sustituyente está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando tal grupo heterocicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático C_6-C_{10} condensado o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} u =O.

65. El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo en la que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo sencillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de

sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyente anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes anulares de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes anulares condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo en el anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al menos a un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo N-óxido de piridina.

66. Los ejemplos de heteroarilos de un único anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiaediazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo"), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo"), o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo o pisoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

67. Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen, indolizínilo, pirindínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purínilo, naftiridínilo, piridopiridínilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridínilo, pirido[3,2-b]-piridínilo, o pirido[4,3-b]-piridínilo), y pteridínilo, indolilo, isoindolilo, indolenínilo, isoindazolilo, benzazínilo, ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, benzodiazínilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzoxazolilo, indoxazínilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzoisoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

68. Los ejemplos de heteroarilos de 3 anillos condensados o heterocicloalquilos incluyen 5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-hi]indol, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepina, y dibenzofuranilo.

69. Otros ejemplos de heteroarilos de anillos condensados incluyen heteroarilos benzo-condensados tales como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisoindolilo"), indolenínilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"), benzazínilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazínilo") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazínilo")), ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzodiazínilo (incluyendo cinnolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazínilo") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazínilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromanilo" o "isocromanilo"), benzotiopiranilo (también conocido como "tiocromanilo"), benzoxazolilo, indoxazínilo (también conocido como "benzoisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo", o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo", o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo), benzoisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzoisoxazinilo o 1,4-benzoisoxazinilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo y acridinilo.

70. El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes tales como piridilo y quinolinilo que están condensados a un anillo carbocíclico C₄-C₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o C₆, o a un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo arilo condensados como un sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando tal grupo heteroarilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo condensado carbocíclico C₄-C₁₀ o heterocíclico de 4-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-

C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ u =O.

71. El término "etileno" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-. El término "etineno" se refiere al grupo -CH=CH-. El término "propileno" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-CH₂-. El término "butileno" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-. El término "metileno" se refiere al grupo -CH₂-O-. El término "metileno" se refiere al grupo -CH₂-S-. El término "metileno" se refiere al grupo -CH₂-N(H)-. El término "etileno" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-O-. El término "etilenotioxi" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-S-. El término "etilenamino" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-N(H)-.

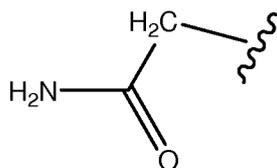
72. Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por lo tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, y ciano no están dentro de esta definición. Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente diferente de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustración, monofluoroalquilo es un alquilo sustituido con un sustituyente flúor, y difluoroalquilo es un alquilo sustituido con dos sustituyentes flúor. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se especifique otra cosa).

73. Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida de que haya alguno) pueden ser reemplazados por separado y/o juntos por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida de que haya alguno) pueden reemplazarse cada uno por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Un sustituyente ejemplar puede representarse como -NR'R", en el que R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico formado de R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos puede estar parcial o completamente saturado. En una realización, el anillo heterocíclico consiste en 3 a 7 átomos. En otra realización, el anillo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridilo y tiazolilo.

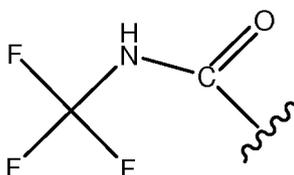
74. Esta memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de forma intercambiable. Si un grupo de sustituyentes se describen colectivamente como opcionalmente sustituidos por uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes insustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos por los sustituyentes opcionales, y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos por uno o más de los sustituyentes opcionales. Si se describe un sustituyente como opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido por hasta ese número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno o hasta el máximo número de posiciones sustituibles en el sustituyente, cualquiera que sea menor. Por lo tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles podría estar opcionalmente sustituido por hasta solo tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustración, tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) podría estar opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. Para más ilustración, si se describe un nitrógeno amino como opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno amino estará opcionalmente sustituido con hasta solo 1 sustituyente distinto de hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno secundario.

75. Un prefijo unido a un sustituyente multi-resto solo se aplica al primer resto. Para ilustración, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, un prefijo C₁-C₆ en alquilcicloalquilo C₁-C₆ significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆ no describe el resto cicloalquilo. Para más ilustración, el prefijo "halo" en haloalcoialquilo indica que *solo* el resto alcoxi del sustituyente alcoialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Si la sustitución de halógeno puede ocurrir *solo* en el resto alquilo, el sustituyente se describirá como "alcoihaloalquilo". Si la sustitución de halógeno puede ocurrir tanto en el resto alquilo como el resto alcoxi, el sustituyente se describirá como "haloalcoihaloalquilo".

76. Cuando un sustituyente está compuesto por múltiples restos, a menos que se indique otra cosa, la intención del resto final es servir como el punto de unión para el resto de la molécula. Por ejemplo, en un sustituyente A-B-C, el resto C está unido al resto de la molécula. En un sustituyente A-B-C-D, el resto D está unido al resto de la molécula. De forma análoga, en un sustituyente aminocarbonilmetilo, el resto metilo está unido al resto de la molécula, donde el sustituyente puede representarse también como



En un sustituyente trifluorometilaminocarbonilo, el resto carbonilo está unido al resto de la molécula, donde el sustituyente puede representarse como



5

77. Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independiente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente del otro u otros sustituyentes.

10

B. Composiciones farmacéuticas

78. Además se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un sujeto que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

79. Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material puede administrarse a un sujeto sin causar ningún efecto biológico no deseado o sin que interactúe de un modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido. El vehículo puede seleccionarse para minimizar cualquier degradación del principio activo y para minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como se conocerá bien por un experto en la técnica. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos.

20

80. Los compuestos desvelados pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, en una dosis eficaz para el tratamiento o prevención pretendida. Los compuestos activos y composiciones, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral, ocular, inhalación o tópica. En particular, la administración puede ser epicutánea, por inhalación, enema, conjuntiva, gotas oculares, gotas óticas, alveolar, nasal, intranasal, vaginal, intravaginal, transvaginal, ocular, intraocular, transocular, enteral, oral, intraoral, transoral, intestinal, rectal, intra-rectal, transrectal, inyección, infusión, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intracardiaca, subcutánea, intraósea, intradérmica, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosa, intramedular, intraocular, intracraneal, transdérmica, transmucosal, transnasal, por inhalación, intracisternal, epidural, peridural, intravítrea, etc.

25

30

81. Los vehículos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19ª ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995. La administración oral de una dosis sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tal como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de al menos uno del compuesto o composiciones que se desvelan. En algunas formas, la administración oral puede estar en forma de polvo o gránulos. En algunas formas, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En dichas formas farmacéuticas sólidas, los compuestos de fórmula I se combinan de forma ordinaria combinada con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con revestimientos entéricos.

35

40

82. En algunas formas, la administración oral puede estar en forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes de suspensión, saporíferos (por ejemplo, edulcorantes), y/o perfumantes.

45

50

83. En algunas formas, las composiciones desveladas pueden comprender una forma de dosis parenteral. La

"administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas) pueden formularse de acuerdo la técnica conocida usando agentes de dispersión, agentes humectantes, y/o agentes de suspensión adecuados. Típicamente, se usa una cantidad apropiada de un vehículo farmacéuticamente aceptable en la formulación para hacer isotónica la formulación. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, solución salina, disolución de Ringer y solución de dextrosa. Otros excipientes aceptables incluyen, pero sin limitación, espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, agentes tensioactivos y similares.

84. En algunas formas, las composiciones desveladas pueden comprender una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como a través de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica pueden incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando se administran los compuestos y composiciones por medio de un dispositivo transdérmico, la administración se logrará usando un parche del tipo de depósito y membrana porosa o de una diversidad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos tópicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

85. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para ojos en las que el compuesto o composición que se desvela se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o aural puede estar en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en una solución salina estéril isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

86. También se pueden usar otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas divulgadas se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como formulación eficaz y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y procedimientos de administración se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto estándar. Las formulaciones de fármacos se analizan en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

87. Los compuestos desvelados pueden usarse, en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento o prevención de diversas afecciones o patologías. La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran en un tiempo suficientemente cercano como para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente.

88. Se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato, clatrato farmacéuticamente aceptado del mismo; y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para modular la actividad del receptor de ghrelina, para mejorar así la prevención y tratamiento de enfermedades humanas asociadas con el receptor de ghrelina tales como obesidad y/o trastornos metabólicos.

Usos médicos

89. Todos los usos de la invención se pueden poner en práctica con un compuesto de la invención en solitario, o en combinación con otros agentes.

A. Tratamiento

90. Los compuestos y composiciones que se han descrito anteriormente son útiles para la inhibición, reducción,

prevención, y/o tratamiento de enfermedades que se modulan fisiopatológicamente por el receptor de ghrelina. En consecuencia, en algunas formas, se divulgan compuestos para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están moduladas fisiopatológicamente por el receptor de ghrelina, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha desvelado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo.

91. Los sujetos adecuados pueden incluir sujetos mamíferos. Los mamíferos incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, e incluyen mamíferos en el útero. En algunas formas, los seres humanos son los sujetos. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y pueden estar en cualquier fase de desarrollo.

92. Las enfermedades moduladas por el receptor de ghrelina, y que se pueden tratar mediante los métodos desvelados en el presente documento, se seleccionan entre obesidad, sobrepeso, trastorno alimentario, diabetes, síndrome metabólico, trastornos metabólicos, caquexia resultado de cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, debilitamiento debido al envejecimiento o al SIDA, fallo hepático crónico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad gastrointestinal, trastorno gástrico o abuso de sustancias. Los trastornos metabólicos que se pueden tratar mediante los presentes usos incluyen diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa inadecuada, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, envejecimiento, Síndrome X, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, ictus, hipertensión y enfermedad vascular periférica. Los trastornos gástricos que se pueden tratar mediante los presentes usos incluyen íleo postoperatorio (POI), gastroparesia diabética, y disfunción intestinal inducida por opioides. Las enfermedades gastrointestinales que se pueden tratar mediante los presentes usos incluyen a síndrome de intestino irritable, gastritis, enfermedad de reflujo ácido, gastroparesis y dispepsia funcional. Los abusos de sustancias que se pueden tratar mediante los presentes usos incluyen abuso de alcohol y fármacos, y dichos fármacos incluyen anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metacualona y opioides.

93. En algunos usos, el compuesto de Fórmula (I) es un modulador del receptor de ghrelina. En algunos otros usos, el compuesto de Fórmula (I) es un agonista del receptor de ghrelina. En algunos usos, el compuesto de Fórmula (I) es un antagonista del receptor de ghrelina. En algunos usos, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo, se administra por una o más vías seleccionadas del grupo que consiste en administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral, gotas oculares, parenteral y tópica. En algunos otros usos, la administración se realiza administrando una forma oral del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo.

94. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y estado de salud relativo del sujeto, la potencia del compuesto utilizado así como de otros factores. Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula (I) pueden variar de aproximadamente 0,01 microgramos por kg ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de peso corporal al día a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, o de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 10 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día.

95. Un experto en la técnica de tratar dichas enfermedades será capaz, sin experimentación innecesaria y apoyándose en el conocimiento personal y en la divulgación de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para una enfermedad determinada. En algunas otras formas, se desvelan compuestos para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un sujeto, que comprenden además el uso de uno o más agentes terapéuticos.

B. Más definiciones de términos

1. Un, una, el, la

96. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un transportador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos transportadores y similares.

2. Abreviaturas

97. Se pueden usar abreviaturas que se conocen bien por un experto en la técnica, (por ejemplo, "h" para hora u horas, "g" o para gramo(s), "ml" para mililitros, y "ta" para temperatura ambiente, "nm" para nanómetros, "M" para molar, y abreviaturas similares).

3. Aproximadamente

5 98. El término "aproximadamente", cuando se lo usa para modificar la cantidad de un ingrediente en una
 10 composición, concentraciones, volúmenes, temperatura de proceso, tiempo de proceso, rendimientos, caudales,
 presiones, y valores similares, e intervalos de los mismos, empleados en la descripción de las realizaciones de la
 divulgación, se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede existir, por ejemplo, por ejemplo, a través de
 una medida típica y procedimientos de manipulación usados para hacer los compuestos, composiciones,
 15 concentrados o formulaciones de uso; a través de errores inadvertidos en estos procedimientos; a través de
 diferencias en la fabricación, fuente, o pureza de los materiales de partida o ingredientes que se usan para realizar
 los métodos; y consideraciones similares. El término "aproximadamente" también incluye cantidades que difieren
 debido al envejecimiento de una composición o formulación con una concentración inicial o mezcla, y cantidades que
 difieren debido a la mezcla o procesamiento de una composición o formulación con una concentración inicial o
 mezcla. En tanto modificadas por el término "aproximadamente", las reivindicaciones adjuntas en la presente
 incluyen equivalentes de esas cantidades.

4. Comprender

20 99. A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y
 variaciones de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significa "incluyendo, pero sin limitación" y no
 pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

5. Agonista del receptor de ghrelina

25 Un agonista de receptor de ghrelina es cualquier molécula que se une a y que activa el receptor de ghrelina en las
 células.

6. Antagonista del receptor de ghrelina

30 100. Un antagonista de receptor de ghrelina es cualquier molécula que se une a e inhibe la actividad del receptor de
 ghrelina.

7. fisiopatológicamente mediado por el receptor de ghrelina

35 101. Algo está "fisiopatológicamente mediado por el receptor de ghrelina" si el receptor de ghrelina está implicado en
 los cambios funcionales en el cuerpo que están asociados con, o que resultan de una enfermedad o daño.

8. Obesidad

40 102. La obesidad es una afección médica en la que se ha acumulado exceso de grasa corporal en una extensión en
 la que puede tener un efecto adverso sobre la salud, lo que conduce a una menor expectativa de vida y/o un
 aumento de los problemas de salud. El tratamiento para la obesidad incluye inducir la pérdida de peso, reducir el
 peso corporal, reducir la ingesta de alimento, reducir el apetito, aumentar la tasa metabólica, reducir la ingesta de
 45 grasas, reducir el antojo por hidratos de carbono; o inducir la saciedad. Los trastornos relacionados con la obesidad
 en el presente documento se asocian con, están causados por, o son resultado de la obesidad. Los ejemplos de
 trastornos relacionados con la obesidad incluyen sobrealimentación, comer con desenfreno, y bulimia, hipertensión,
 diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia,
 cáncer de endometrio, mama, próstata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos
 50 biliares, enfermedad cardíaca, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca
 congestiva, enfermedad coronaria, muerte súbita, ictus, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma,
 síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos con deficiencia de GH, estatura baja variante normal,
 síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestran actividad metabólica reducida o una disminución
 del gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasas, por ejemplo, niños con leucemia
 55 de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como infertilidad, hipogonadismo en varones e
 hirsutismo en mujeres, trastornos de movilidad gastrointestinal, tal como reflujo gastroesofágico relacionado con la
 obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación relacionado con la obesidad (síndrome de
 Pickwickian), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura,
 arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de espalda inferior, enfermedad de vesícula biliar, gota, y
 60 cáncer de riñón, adicción a la nicotina, adicción a sustancias y alcoholismo. Las composiciones de la presente
 invención también son útiles para reducir el riesgo de resultados secundarios de la obesidad, tales como reducción
 del riesgo de hipertrofia de ventrículo izquierdo.

9. Trastorno metabólico

103. Un trastorno metabólico es un trastorno del metabolismo, tales como diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa inadecuada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, envejecimiento, Síndrome X, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, ictus, hipertensión y enfermedad vascular periférica.

10. Insuficiencia cardíaca congestiva

104. La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) es una afección en la que la función del corazón como bomba para administrar sangre rica en oxígeno es inadecuada para cumplir con las necesidades del cuerpo. La insuficiencia cardíaca congestiva puede estar causada por enfermedades que debilitan el músculo cardíaco, o enfermedades que causan endurecimiento de los músculos del corazón, o enfermedades que aumentan la demanda de oxígeno por parte de los tejidos del cuerpo más allá de la capacidad del corazón para poder administrarlo. Muchas enfermedades pueden alterar la acción del bombeo de los ventrículos. Por ejemplo, los músculos de los ventrículos se pueden debilitar por ataques cardíacos o infecciones (miocarditis). La capacidad de bombeo disminuida de los ventrículos debido al debilitamiento muscular se denomina disfunción sistólica. Después de cada contracción ventricular (sístole), los músculos ventriculares necesitan relajarse para permitir que la sangre del atrio llene los ventrículos. Esta relajación de los ventrículos se llama diástole. Enfermedades tales como hemocromatosis o amiloidosis pueden causar debilitamiento del músculo cardíaco y alterar la capacidad de los ventrículos para relajarse y llenarse; esto se denomina disfunción diastólica. La causa más común de esto es la alta presión sanguínea a largo plazo que da como resultado un corazón más grueso (hipertrofiado). Además, en algunos pacientes, a pesar de que la acción de bombeo y la capacidad de llenado del corazón pueden ser normales, una demanda de oxígeno anormalmente alta por parte de los tejidos del cuerpo (por ejemplo, con hipertiroidismo) puede hacer difícil para el corazón suministrar un flujo sanguíneo adecuado (denominado insuficiencia cardíaca por alto rendimiento). En algunos pacientes, uno o más de estos factores pueden estar presentes para causar una insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca congestiva puede afectar a muchos órganos del cuerpo. Por ejemplo, los músculos cardíacos debilitados pueden no ser capaces de suministrar sangre suficiente a los riñones, los que después comienzan a perder su capacidad normal para excretar sal (sodio) y agua. Esta función renal disminuida puede causar que el cuerpo retenga más fluido. Los pulmones se pueden congestionar con fluido (edema pulmonar) y disminuye la capacidad de la persona para el ejercicio. De forma similar, el fluido se puede acumular en el hígado, alterando así su capacidad para eliminar las toxinas del cuerpo y producir proteínas esenciales. Los intestinos se pueden volver menos eficientes para absorber nutrientes y medicinas. Con el tiempo, la insuficiencia cardíaca congestiva, sin tratar, en empeoramiento, afectará virtualmente a cada órgano del cuerpo.

35 11. Acción agonista

105. La acción agonista se refiere a la unión de una molécula a un receptor que conduce a la activación del receptor, activando de esa forma una respuesta celular similar a la respuesta celular para un agonista conocido para el receptor.

40 12. Acción antagonista

106. La acción antagonista se refiere a la unión de una molécula a un receptor que conduce a la inhibición del receptor,

45 13. Modular

107. Modular, o las formas de la misma, significa aumentar, disminuir, o mantener una actividad celular mediada a través de una diana celular. Se comprende que cada vez que se use una de estas palabras, también se desvela que puede ser del 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 100 %, 500 %, o 1000 % de aumento de un control, o puede ser del 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, o 100 % de disminución de un control.

14. Opcional

55 108. "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento posteriormente descrito o circunstancia puede existir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no.

15. O

60 109. La palabra "o" o términos similares, como se usan en el presente documento, se refiere a un miembro cualquiera de una lista particular y también incluye cualquier combinación de miembros de esa lista.

16. Sujeto

110. Como se usa todo el tiempo, por "sujeto" se refiere a un individuo. Por lo tanto, el "sujeto" puede incluir, por ejemplo, animales domésticos, tales como gatos, perros, etc., ganado (por ejemplo, ganado bovino, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.), mamíferos, mamíferos no humanos, primates, primates no humanos, roedores, pájaros, reptiles, anfibios, peces, y cualquier otro animal. El sujeto puede ser un mamífero tal como un primate o un ser humano. El sujeto también puede ser distinto de un ser humano.

17. Tratar

111. Por "tratar" o "tratamiento" se refiere al manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar, o prevenir una enfermedad, afección patológica o trastorno. Estos términos incluyen tratamiento activo, es decir, tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, afección patológica, o trastorno, y también incluye a tratamiento causal, es decir, tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad, condición patológica, o trastorno asociado. Estos términos pueden significar que se reducen los síntomas de la enfermedad subyacente, y/o que se reducen una o más de las causas o mecanismos celulares, fisiológicos, o bioquímicas subyacentes que causan los síntomas. Se comprende que reducido, como se usa en este contexto, significa con respecto al estado de la enfermedad, incluyendo el estado molecular de la enfermedad, no solo el estado fisiológico de la enfermedad. En ciertas situaciones, un tratamiento puede causar daño en forma inadvertida. Además, estos términos incluyen tratamiento paliativo, es decir, tratamiento designado para el alivio de los síntomas más que para la cura de la enfermedad, afección patológica, o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica, o trastorno asociado; y tratamiento de soporte, es decir, tratamiento que se emplea para complementar otra terapia específica que está dirigida a la mejora de la enfermedad, afección patológica, o trastorno asociado. Estos términos se refieren tanto un tratamiento que tiene un propósito de cura o de alivio como un tratamiento que tiene un propósito preventivo. El tratamiento se puede hacer de forma aguda o crónica. Se entiende que tratamiento puede referirse a una reducción de uno o más síntomas o características en al menos el 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,9 %, 99,99 %, 100 %, con respecto a un control. En el contexto de estos términos, prevenir se refiere a la capacidad de un compuesto o composición (tales como los compuestos y composiciones desveladas) para prevenir una enfermedad identificada en el presente documento en pacientes diagnosticados como poseedores de la enfermedad o en riesgo de desarrollar dicha enfermedad. En este contexto, prevenir incluye el retraso del inicio de la enfermedad con respecto a un control. Estos términos no requieren que el tratamiento sea de hecho eficaz para producir cualquiera de los resultados pretendidos. Es suficiente con que los resultados sean pretendidos.

18. Terapéuticamente eficaz

112. La expresión "terapéuticamente eficaz" significa que la cantidad de la composición que se usa es de una cantidad suficiente para tratar a un sujeto como se define en el presente documento.

19. Toxicidad

113. La toxicidad es el grado al que una sustancia, molécula, es capaz de dañar algo, tal como una célula, un tejido, un órgano, o un organismo en su totalidad, que se ha expuesto a la sustancia o molécula. Por ejemplo, el hígado, o las células del hígado, los hepatocitos, pueden dañarse por ciertas sustancias. Ejemplos

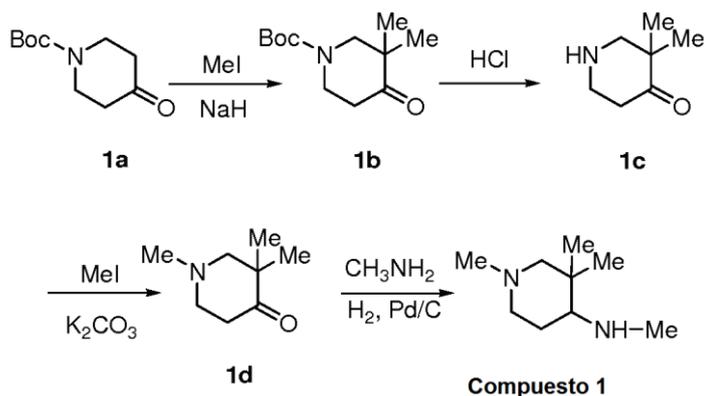
114. Los siguientes ejemplos se han incluido para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo se elaboran y se evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en el presente documento. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o es una temperatura ambiente, y la presión está en o cerca de la atmosférica.

C. Ejemplo 1

1. Preparación de compuestos de fórmula (I)

115. Los siguientes son ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I). Este ejemplo pretende ser meramente ejemplar y no pretende limitar la divulgación.

Síntesis del Compuesto 1 (un compuesto intermedio)

**Etapa 1:**

- 5 116. Una solución de **1a** (5 g, 25 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió NaH al 60 % (2,4 g, 60 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después, a la mezcla se le añadió CH₃I (8,5 g, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:15, v:v) para proporcionar

10 el compuesto **1b** (2,9 g, rendimiento del 51 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3,74 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,06 (s, 6H). LC-MS: 228 [M+1]⁺.

15 **Etapa 2:**

117. Una solución de **1b** (2,0 g, 8,8 mmol) en THF (30 ml) se trató con 1,5 ml de HCl conc. a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Dio como resultado un precipitado de color blanco y se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto **1c** (1,1 g, rendimiento del 78 %) en forma de sal HCl. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

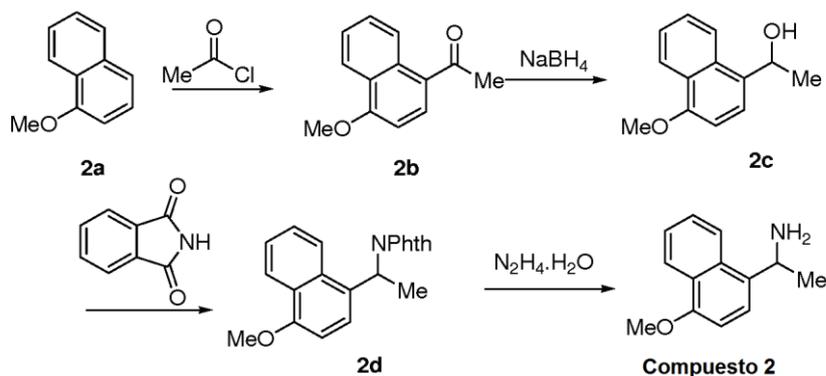
20 **Etapa 3:**

118. A una mezcla de **1c** (1,0 g, 6,1 mmol) y K₂CO₃ (2,5 g, 18,3 mmol) en CH₃CN seco (20 ml) se le añadió gota a gota CH₃I (0,95 g, 6,7 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:10, v:v) para proporcionar el compuesto **1d** (0,69 g, rendimiento del 81 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2,65 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,14 (s, 6H). LC-MS: 142 [M+1]⁺.

30 **Etapa 4:**

119. Una mezcla de **1d** (0,5 g, 3,5 mmol) y metil amina (30 % en MeOH, 5 ml) se hidrogenó (50 psi, 60 °C) en presencia de Pd al 5 %/C (50 mg) en MeOH (5 ml). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:15, v:v) para proporcionar el **Compuesto 1** (0,21 g, rendimiento del 39 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2,65 (t, 2H), 2,56 (d, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,14 (s, 6H). LC-MS: 157 [M+1]⁺.

40 **Síntesis del Compuesto 2 (un compuesto intermedio)**

**Etapa 1:**

5 120. A una solución de AlCl_3 (800 mg, 6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (12 ml) se le añadió cloruro de acilo (236 mg, 3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, después se añadió el compuesto **2a** (474 mg, 3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras la inactivación del agua, la fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:15, v:v) para proporcionar el compuesto **2b** (338 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 9,01-9,96$ (m, 1H), 8,32-8,35 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). LC-MS: 201 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 2:

15 121. A una solución del compuesto **2b** (167 mg, 0,84 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se le añadió NaBH_4 (127 mg, 3,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar **2c** (170 mg, rendimiento del 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,30-8,33$ (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 5,59 (c, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). LC-MS: 203 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 3:

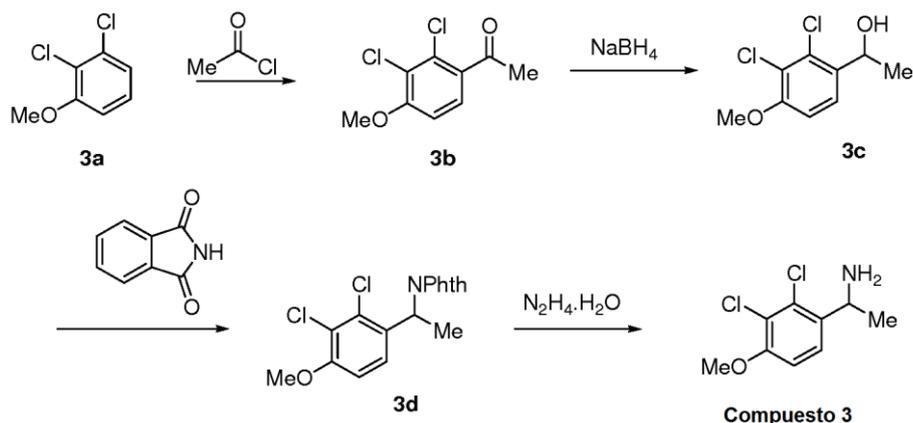
25 122. A una mezcla de **2c** (170 mg, 0,84 mmol), ftalimida (186 mg, 1,26 mmol) y PPh_3 (441 mg, 1,68 mmol) en THF seco (12 ml) se le añadió DIAD (340 mg, 1,68 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:15, v:v) para proporcionar el compuesto **2d** (113 mg, rendimiento del 41 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,28-8,30$ (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,24 (c, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,01 (d, 3H).

Etapa 4:

35 123. Una solución del compuesto **2d** (113 mg, 0,34 mmol) en MeOH (4 ml) se trató con hidrazina hidrato (98 %, 68 mg, 1,36 mmol) a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el **Compuesto 2** (65 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,32$ (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 4,86 (c, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,52 (d, 3H). LC-MS: 202 $[\text{M}+1]^+$.

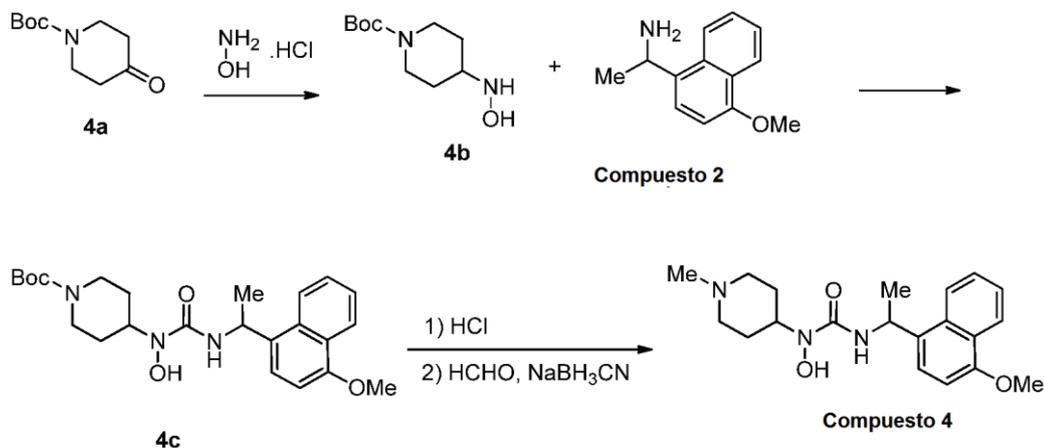
40

Síntesis del Compuesto 3 (un compuesto intermedio)



124. El **Compuesto 3** se preparó usando un procedimiento sintético análogo al del **Compuesto 2** para producir el compuesto diana en forma de un aceite de color amarillo claro (8,6 g, rendimiento del 55 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz.): $\delta = 7,42$ (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,52 (c, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,66 (s, 2H), 1,36 (d, 3H). LC-MS: 220 $[\text{M}+1]^+$.

Síntesis del Compuesto 4



10 Etapa 1:

125. A una solución de **4a** (1 g, 5 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron ácido acético (0,5 ml, 8,7 mmol), acetato sódico (0,5 g, 6 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (340 mg, 5 mmol) seguido de NaBH_3CN (640 mg, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:1, v:v) para proporcionar el compuesto **4b** (650 mg, rendimiento del 60 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz.): $\delta = 4,03$ -4,07 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,23-1,35 (m, 2H). LC-MS: 217 $[\text{M}+1]^+$.

20

Etapa 2:

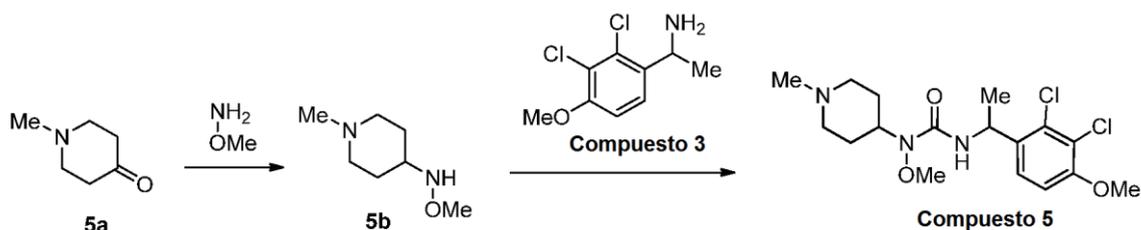
126. A una solución del **Compuesto 2** (45 mg, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (1,5 ml, 10,4 mmol) y trifosgeno (210 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió **4b** (155 mg, 0,72 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Tras la concentración, el residuo se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar la urea en bruto **4c**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 444 $[\text{M}+1]^+$.

30 Etapa 3:

127. A una solución de **4c** (300 mg 0,92 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C se le añadió HCl anhidro en MeOH (2 N, 10

ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se añadieron acetato sódico (0,5 g, 6 mmol), ácido acético (0,5 ml, 8,7 mmol) y una solución al 38 % de formaldehído (2 ml, 25 mmol), seguido de NaBH₃CN (87 mg, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂, 1:20, v:v) para proporcionar el **Compuesto 4** (130 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,26-8,29 (m, 1H); 8,03-8,06 (m, 1H), 7,36-7,52 (m, 3H), 6,72-6,74 (d, 1H), 6,26-6,29 (d, 1H), 5,64-5,69 (m, 1H), 4,06-4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,89-2,93 (m, 2H), 1,93-2,20 (m, 4H), 2,08 (s, 3H) 1,53-1,68 (m, 2H), 1,57 (d, 3H). LC-MS: 358 [M+1]⁺.

Síntesis del Compuesto 5



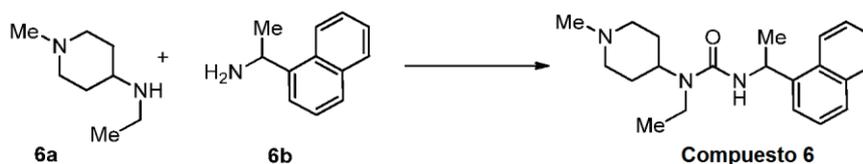
15 **Etapas 1:**

128. A una solución de **5a** (5,65 g, 50 mmol) y metoxiamina (5 g, 60 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadieron ácido acético (5 ml, 87,5 mmol), acetato sódico (5,0 g, 60 mmol) seguido de NaBH₃CN (640 mg, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, y después se inactivó con NaHCO₃ acuoso sat. (añadir volumen). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 160 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar el producto **5b** (rendimiento en bruto del 21 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 145 [M+1]⁺.

25 **Etapas 2:**

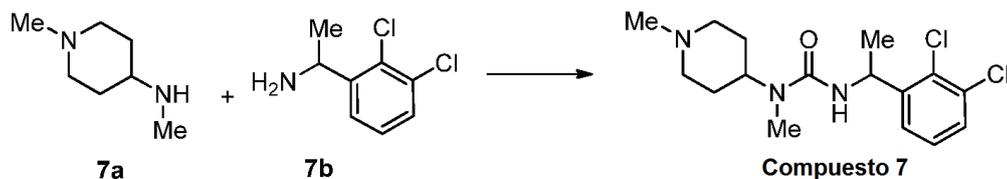
129. A una solución del **Compuesto 3** (250 mg, 1,14 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (3,5 ml, 25,21 mmol) y trifosgeno (203 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió en bruto **5b** (329 mg, 2,28 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂, 1:20, v:v) para proporcionar el **Compuesto 5** (100 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,17 (d, 1H); 6,84 (d, 1H), 6,21-6,30 (m, 1H), 5,16-5,24 (m, 1H), 4,00-4,16 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,18-3,29 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,21-2,50 (m, 4H), 1,69-1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H). LC-MS: 390 [M+1]⁺.

Síntesis del Compuesto 6



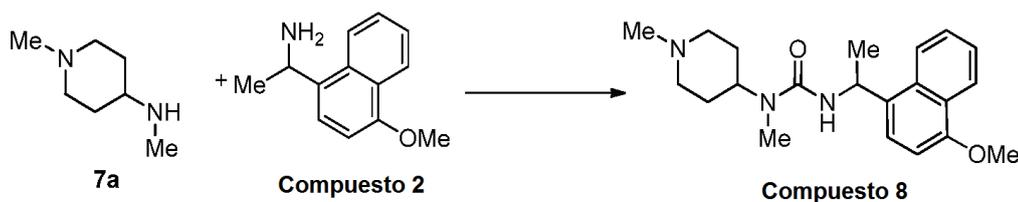
130. Un procedimiento análogo a la última etapa de la síntesis del **Compuesto 5** proporcionó el **Compuesto 6** diana (120 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,14 (d, 1H); 7,91 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,47-7,56 (m, 4H), 6,57 (d, 1H), 5,63-5,72 (m, 1H), 3,83-3,97 (m, 1H), 3,16 (c, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,40-1,48 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). LC-MS: 340 [M+1]⁺.

Síntesis del Compuesto 7



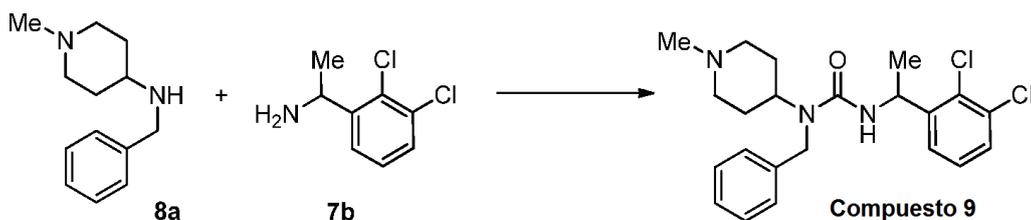
131. Siguiendo un procedimiento sintético análogo a la última etapa en la preparación del **Compuesto 5**, se obtuvo el compuesto **7** (140 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,32-7,35$ (m, 1H); 7,16-7,23 (m, 2H), 5,22-5,36 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,04-4,17 (m, 1H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 4H), 1,46 (d, 3H). LC-MS: 344 $[\text{M}+1]^+$.

Síntesis del Compuesto 8



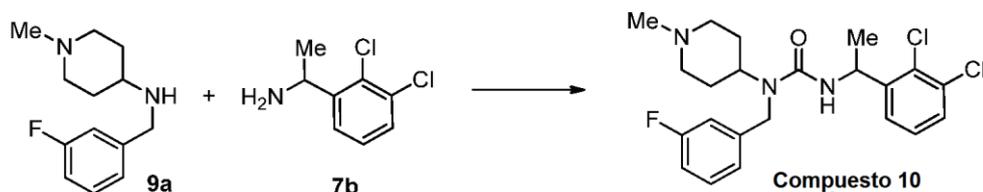
132. Siguiendo un procedimiento sintético análogo a la última etapa en la preparación del **Compuesto 5**, se obtuvo el compuesto **8** (101 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,30-8,32$ (m, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,36-4,38 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,12-3,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,36-2,39 (m, 5H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 5H); LC-MS: 356 $[\text{M}+1]^+$.

Síntesis del Compuesto 9



133. Siguiendo un procedimiento sintético análogo a la última etapa en la preparación del **Compuesto 5**, se obtuvo el compuesto **9** (100 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,40-7,25$ (m, 6H); 7,06-7,01 (t, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,70-4,68 (d, 1H), 4,40-4,38 (m, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,22-1,19 (d, 3H). LC-MS: 420 $[\text{M}+1]^+$.

Síntesis del Compuesto 10



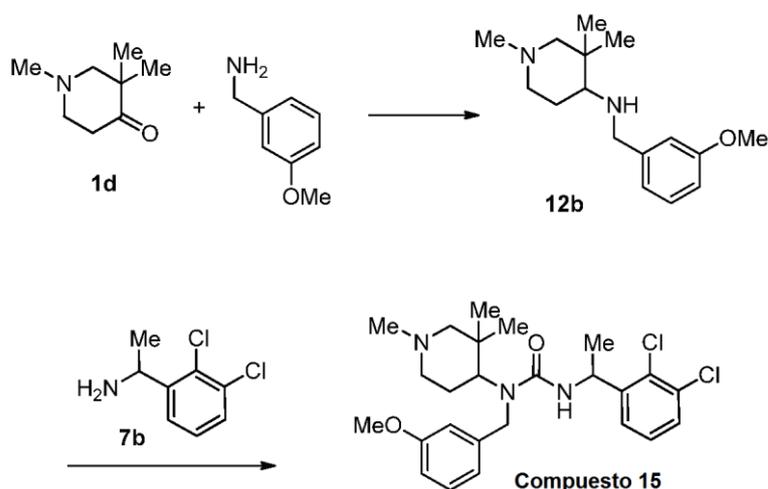
134. Siguiendo un procedimiento sintético análogo a la última etapa en la preparación del **Compuesto 5**, se obtuvo el compuesto **10** (176 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,28-7,37$ (m, 2H); 6,97-7,11 (m, 4H), 6,81-6,85 (m, 1H), 5,24-5,29 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 3H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,31-1,98 (m, 4H), 1,22 (d, 3H). LC-MS: 438 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 1:

138. Una mezcla de **1d** (0,5 g, 3,5 mmol) y bencil amina (0,34 g, 3,19 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió NaBH₃CN (0,45 g, 7,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla se lavó con 100 ml de salmuera (100 ml) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH:CH₂Cl₂, 1:20 a 1:10) para proporcionar el intermedio **11a** (0,2 g, rendimiento del 27 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS: 234 [M+1]⁺.

Etapa 2:

139. Este procedimiento es análogo a la etapa final de la síntesis de **Compuesto 5** y proporcionó el **Compuesto 14** (80 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,05-8,10 (m, 1H); 7,76-7,85 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 2H), 6,33-7,79 (m, 7H), 5,73-5,79 (m, 1H), 4,31-4,67 (m, 4H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,51-2,55 (m, 1H), 1,97-2,30 (m, 6H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,29-1,33 (m, 3H), 0,95-1,15 (m, 6H). LC-MS: 430 [M+1]⁺.

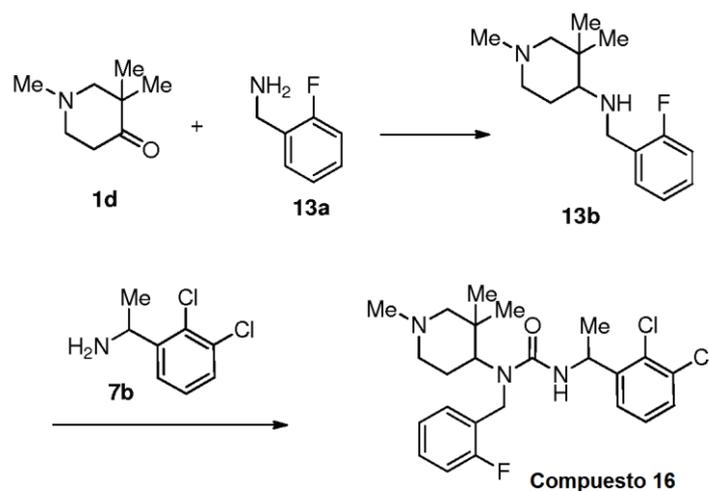
Síntesis del Compuesto 15**Etapa 1:**

140. Análogo a la preparación de **11a**, se obtuvo el compuesto **12b** (2,1 g, rendimiento del 63 %) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: 263 [M+1]⁺.

Etapa 2:

141. Esta etapa es análoga a la etapa final en la síntesis del **Compuesto 5** y proporcionó el **Compuesto 15** (140 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,22-7,31 (m, 2H); 7,09 (t, 1H), 6,79-6,95 (m, 4H), 5,15-5,30 (m, 1H), 4,64-4,78 (m, 1H), 4,36-4,46 (m, 3H), 3,76-3,79 (d, 3H), 3,94-3,96 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 2H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,07-1,09 (m, 6H), 0,86-0,97 (m, 3H). LC-MS: 378 [M+1]⁺.

Síntesis del Compuesto 16

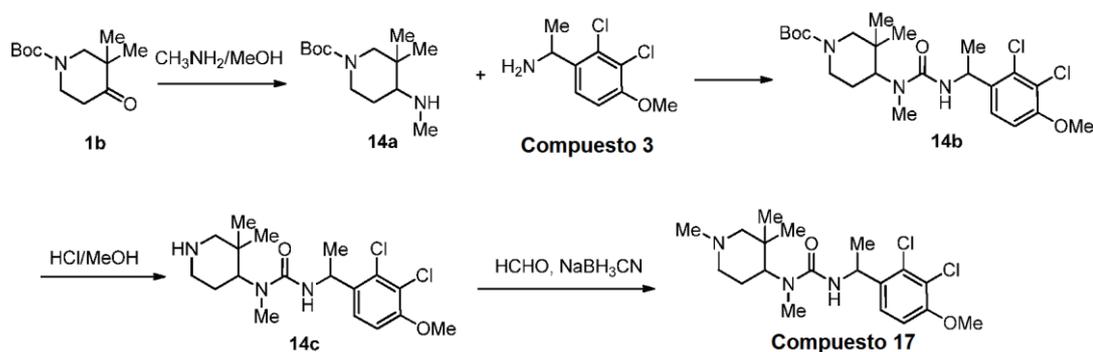
**Etapa 1:**

- 5 142. La síntesis es similar a la de **11b** y proporcionó **13b** (1,0 g, rendimiento del 46 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 251 [M+1]⁺.

Etapa 2:

- 10 143. El **Compuesto 16** se sintetizó usando un procedimiento similar a la etapa final en la preparación del **Compuesto 5**. El **Compuesto 16** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (195 mg, rendimiento del 49 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,25-7,40 (m, 6H); 7,01-7,06 (m, 3H), 6,72-6,75 (m, 1H), 5,25-5,28 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,38-4,40 (m, 3H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,21 (d, 3H). LC-MS: 466 [M+1]⁺.

15

Síntesis del Compuesto 17**Etapa 1:**

144. Una mezcla de **1b** (2 g, 8,8 mmol) y metil amina (30 % en MeOH, 4 ml) se hidrogenó (50 psi, 60 °C) en presencia de Pd al 5 %/C (2000 mg) en MeOH (25 ml) durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:10, v:v) para proporcionar el compuesto **14a** (1,0 g, rendimiento del 48 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4,07-4,09 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,14 (s, 6H). LC-MS: 243 [M+1]⁺.

Etapa 2:

145. A una solución del **Compuesto 3** (382 mg, 1,74 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron TEA (351 mg) y trifosgeno (309 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C, después se añadió **14a** (407 mg, 1,92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂, 1:20, v:v) para proporcionar **14b** (701 mg,

rendimiento del 82 %). LC-MS: 488 [M+1]⁺.

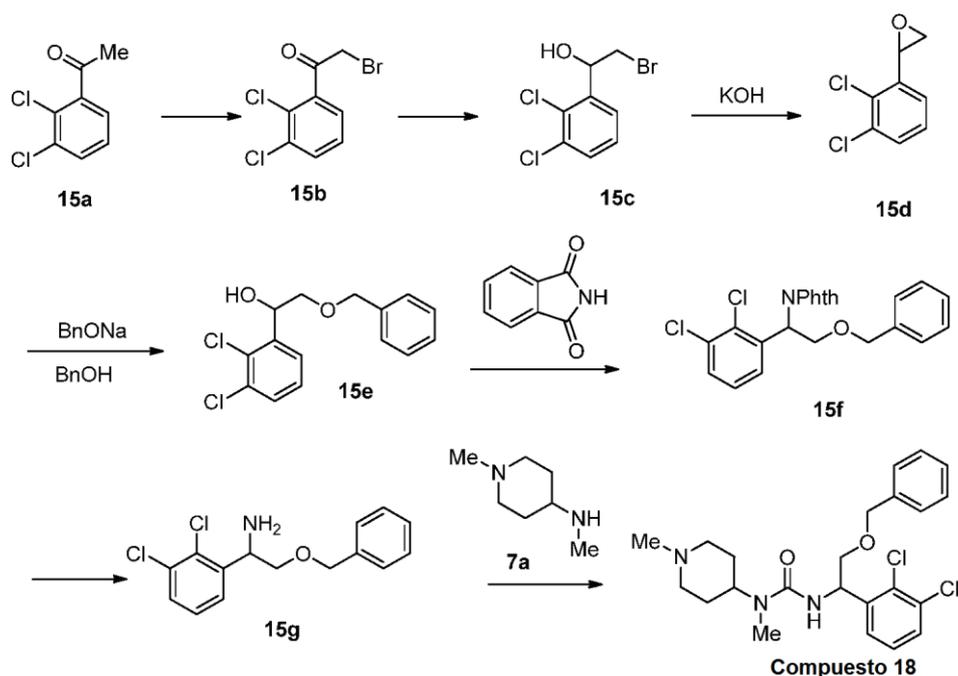
Etapa 3:

- 5 146. A una solución de **14b** (701 mg, 1,44 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl conc. (2 ml). La mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h, después el disolvente se evaporó para obtener en bruto **14c** (580 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

- 10 147. A la solución de **14c** en bruto (580 mg) en MeOH (15 ml) se le añadieron formaldehído acuoso (38 %, 4 ml, 24 mmol), acetato sódico (200 mg, 2,4 mmol) y ácido acético (2 ml, 26 mmol), seguido de NaBH₃CN (135 mg, 2,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a presión reducida.
- 15 El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂, 1:20, v:v) para proporcionar el **Compuesto 17** (262 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,17-7,22 (m, 1H); 6,81-6,84 (m, 1H), 5,21-5,26 (m, 1H), 4,81-4,92 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 3H), 2,90-2,93 (m, 1H), 2,81-2,82 (m, 3H), 2,38-2,42 (m, 1H), 2,21-2,22 (m, 3H), 1,85-2,05 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 3H), 1,06-1,07 (m, 3H), 0,77-0,87 (m, 3H). LC-MS: 402 [M+1]⁺.

20 Síntesis del Compuesto 18



Etapa 1:

- 25 148. A una solución de **15a** (5,04 g, 26,8 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de Br₂ (3,81g, 24,1 mmol) en CH₂Cl₂. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de Na₂SO₃, una solución de NaHCO₃ y agua sucesivamente. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:60, v:v) para proporcionar el compuesto **15b** (7,1 g, rendimiento cuantitativo).

Etapa 2:

- 35 149. A una solución del compuesto **15b** (3 g, 11,2 mmol) en MeOH (90 ml) a -20 °C a -10 °C se le añadió NaBH₄ (936 mg, 24,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h, después el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:30, v:v) para proporcionar el compuesto **15c** (2,2 g, rendimiento del 73 %).
- 40 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,54-7,57 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 5,29-5,34 (m, 1H), 3,81 (dd,

1H), 3,43 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H).

Etapa 3:

5 150. A una solución del compuesto **15c** (1,0 g, 3,72 mmol) en THF (100 ml) se le añadió KOH 1 N (5,6 ml, 5,58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **15d** (432 mg, rendimiento del 62 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,38-7,42 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 4,19-5,21 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H).

Etapa 4:

15 151. Se añadió sodio metálico (11 mg, 0,53 mmol) a alcohol bencílico (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó hasta que el sodio se disolvió por completo. Después, a la solución se le añadió el Compuesto **15d** (100 mg, 0,53 mmol), que se agitó entonces a 70 °C durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:4, v:v) para proporcionar el compuesto **15e** (44 mg, rendimiento del 28 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,53-7,56 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 6H), 7,24-7,26 (m, 1H), 5,35 (c, 1H), 4,61 (c, 2H), 3,78 (c, 1H), 3,38 (c, 1H), 3,00 (s, 1H).

Etapa 5:

25 152. A una solución del compuesto **15e** (480 mg, 1,6 mmol), ftalimida (286 mg, 1,9 mmol) y PPh₃ (629 mg, 2,4 mmol) en THF seco (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂, se le añadió DIAD (485 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:30, v:v) para proporcionar **15f** (570 mg, rendimiento del 83 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,79-7,85 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,24-7,27 (m, 5H), 7,19 (t, 1H), 6,07 (dd, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,46 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H).

Etapa 6:

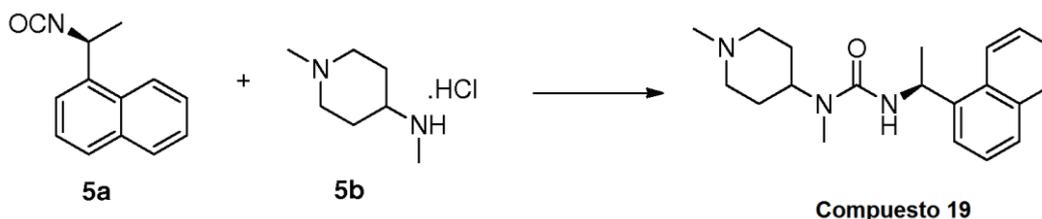
30 153. Una solución del compuesto **15h** (570 mg, 1,34 mmol) e hidrazina hidrato (98 %) (270 mg, 5,36 mmol) en MeOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar **15g** (350 mg, rendimiento del 88 %). LC-MS: 296 [M+1]⁺.

Etapa 7:

40 154. A una solución de **15g** (350 mg, 1,19 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió trifosgeno (353 mg, 1,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de la adición de **7a** (235 mg, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂, 1:20, v:v) para proporcionar el compuesto **18** (450 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,28-7,36 (m, 8H), 5,43-5,48 (m, 2H), 4,50 (c, 2H), 4,26-4,30 (m, 1H), 3,79 (c, 1H), 3,62 (c, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 2H). LC-MS: 450 [M+1]⁺.

Síntesis del Compuesto 19

50

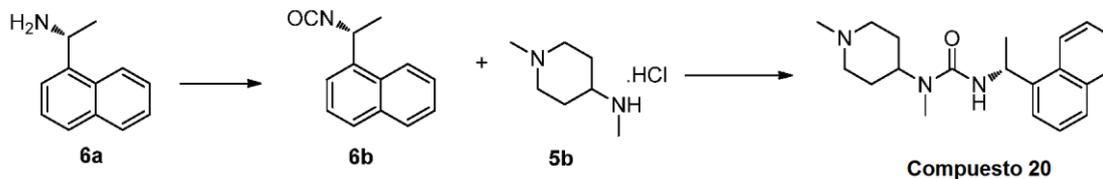


55 155. Una solución de **5a** (115 mg, 0,584 mmol), **5b** (98 mg, 0,596 mmol) y TEA (0,5 ml) en DCM seco (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 30 min. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH:DCM = 1:20) para proporcionar el **Compuesto 19** (108 mg, rendimiento del 57 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,14 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57-7,45 (m, 4H), 6,71 (d, 1H),

5,71-5,60 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,17 (a, 2H); 2,72-2,61 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 5H). LC-MS: 326 [M+1]⁺

Síntesis del Compuesto 20

5



156. A una solución de **6a** (100 mg, 0,584 mmol), TEA (1,5 ml) en DCM seco (20 ml) se añadió el trifosgeno (104 mg, 0,350 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió **5b** (98 mg, 0,596 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (10 ml) y la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH:DCM = 1:20) para proporcionar el Compuesto 20 (109 mg, rendimiento del 57 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,13 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,56-7,45 (m, 4H), 6,70-6,68 (d, 1H), 5,70-5,61 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,93 (a, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (a, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 5H). LC-MS: 326 [M+1]⁺.

15

2. Materiales y métodos

i. Ensayo de FLIPR de calcio

20

157. El ensayo de calcio intracelular se realizó en una línea de células HEK293/GHSR1a en formato de 384 pocillos FLIPR™ (Molecular Device) sobre la línea celular HEK293/GHSR1a. Se sembraron las células 24 horas antes de los experimentos a una densidad óptima por pocillo. La preincubación con el colorante de calcio seleccionado duró entre 30-60 minutos a temperatura ambiente o 37 °C. Los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO, se añadieron en el momento apropiado y se incubaron durante 15 minutos seguido de la adición de ghrelina con FlexStation o FLIPR. Se controló la fluorescencia relativa mediante el FLIPR™ Molecular Device. Se estimaron los valores de CE₅₀ y CI₅₀ a partir de los datos de dosis-respuesta usando el software GraphPad Prism. Para verificar el agonismo de GHSR-1a, se añadió el compuesto en t = 20 s, y se siguió la respuesta del calcio durante 2 minutos. Para comprobar el antagonismo de GHSR-1a, se añadió el compuesto y ghrelina (10 nM) a las células en t = 20 s, y se midió la respuesta del calcio durante 2 minutos. Se calculó la potencia del antagonista mediante su capacidad para reducir la respuesta a ghrelina. Se hicieron curvas de dosis-respuesta para los antagonistas relevantes.

30

ii. Evaluación de antagonistas de GHSR1a sobre el ensayo de ingesta de alimento en ratón

158. Se mantuvieron en ayunas ratones C57BL/6J, de 18-22 g de peso corporal, durante una noche (16 horas antes de la administración de compuesto) y se pusieron en un ciclo regular de luz y oscuridad (luz de 6:00 a 18:00/oscuridad de 18:00 a 6:00). Después de una 1 semana de aclimatación, los animales se clasificaron en dos grupos (n = 6 cada uno, 2 por jaula) en base a su peso corporal. Los animales en el grupo uno se trataron con vehículo y los animales en el grupo 2 se trataron con el agente de ensayo (n = 6 para cada grupo). Se evaluó la ingesta acumulada de alimento en 1, 2, 4, 8 y 24 h después de tratamiento con fármaco o vehículo. Se midió la ingesta de alimento mediante la resta del alimento sin comer del alimento inicial medido previamente.

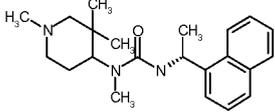
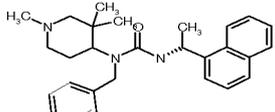
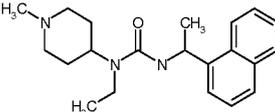
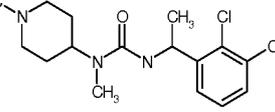
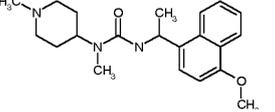
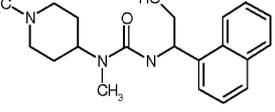
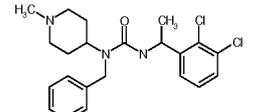
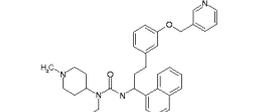
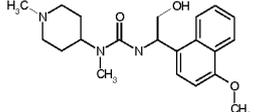
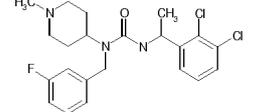
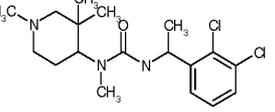
40

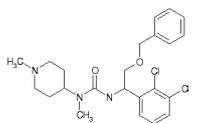
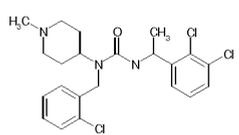
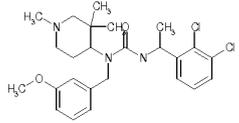
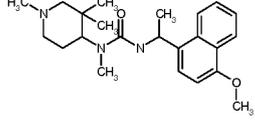
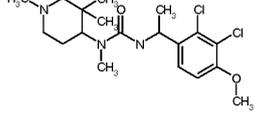
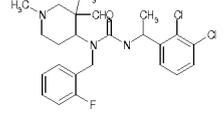
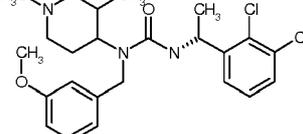
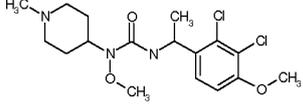
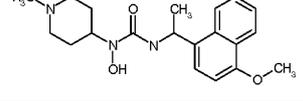
3. Resultados

159. La siguiente tabla presenta compuestos representativos de fórmula (I) con datos biológicos que incluyen la actividad antagonista/agonista de ghrelina *in vitro* y los resultados de ingesta de alimento en ratones. Los datos demuestran claramente que los compuestos de fórmula (I) son moduladores del receptor de ghrelina y que son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con el receptor de ghrelina, por ejemplo, obesidad.

45

Tabla 1.

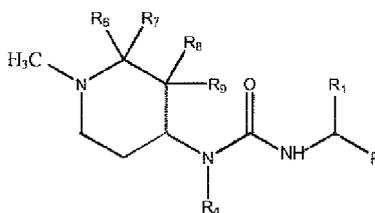
Estructura	CI ₅₀ de actividad antagonista FLIPR (μM)	CE ₅₀ de actividad agonista FLIPR (μM/Emáx)	Ingesta de alimento de ratón (% de inhibición. Dosis como mg/kg i.p.
	0,021	0,009/1081	47 % de inhib. en 4 h, actividad hasta 8 h (30 mg/kg)
	0,005	0,006/1268	NSE (30 mg/kg)
	0,320	30/124	28 % de inhibición en 1 h, actividad hasta 24 h (30 mg/kg)
	0,120	0,009/138	NSE (10 mg/kg)
	0,040	0,030/2316	NSE (10 mg/kg), 70 % de aumento de ingesta de alimento en 1 h, actividad hasta 24 h (30 mg/kg)
	0,910	0,49/689	27 % de inhibición en 24 h (10 mg/kg)
	0,022	16,76/497	47 % de inhibición en 1 h (10 mg/kg)
	0,075	18,70/118,5	74 % de inhibición en 1 h, actividad hasta 24 h (10 mg/kg)
	0,066	0,020/3945	47 % de inhibición en 1 h (10 mg/kg)
	0,065	30/NA	44 % de inhibición en 1 h (10 mg/kg)
	0,012	30/260	26 % de inhibición en 1 h (10 mg/kg)

Estructura	CI ₅₀ de actividad antagonista FLIPR (μM)	CE ₅₀ de actividad agonista FLIPR (μM/Emáx)	Ingesta de alimento de ratón (% de inhibición. Dosis como mg/kg i.p.
	0,070	30/1573	NSE (3 mg/kg), 40 % de inhibición en 1 h, actividad hasta 4 h (10 mg/kg) 50 % de inhibición en 1 h, actividad hasta 2 h (30 mg/kg)
	0,038	30/NA	39 % de inhibición en 1 h, sin actividad hasta después de h (3 mg/kg), 95 % de inhibición en 1 h, actividad hasta 24 h (10 mg/kg) 70 % de inhibición en 2 h, actividad hasta 24 h (30 mg/kg)
	0,005	30/NA	NSE (10 mg/kg)
	0,012	0,010/3208	NSE (10 mg/kg)
	0,003	0,010/2921	NSE (10 mg/kg)
	0,007	30/NA	NSE (10 mg/kg)
	0,005	30/NA	NSE (10 mpk)
	0,004	0,0082/4239	N/A
	n/a	0,0021/4203	N/A

* NSE: efecto no significativo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo,

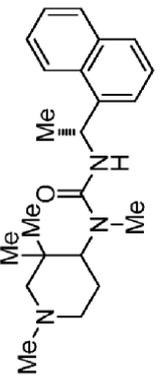
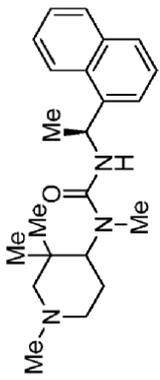
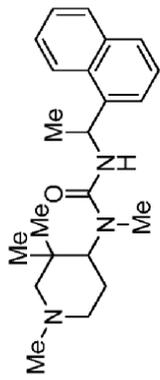
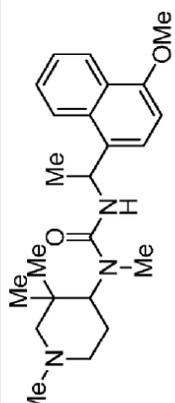
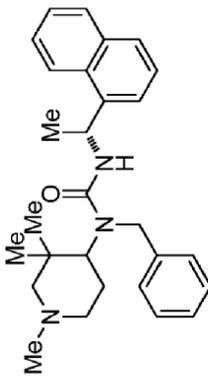


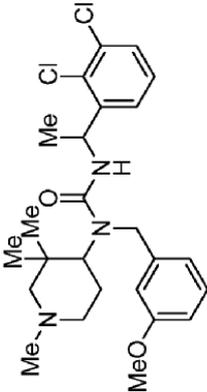
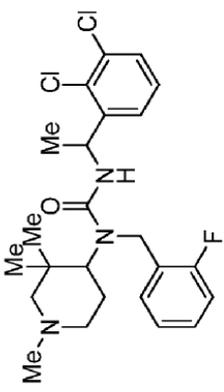
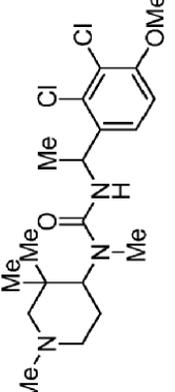
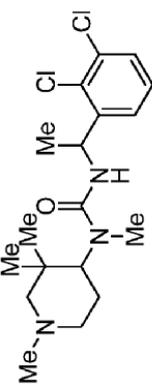
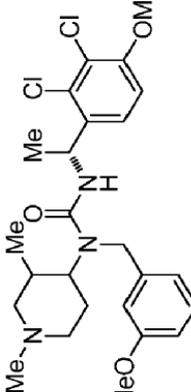
Fórmula (I)

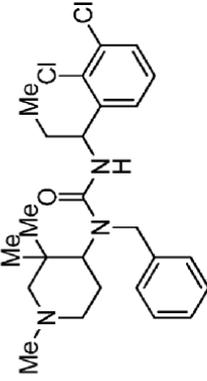
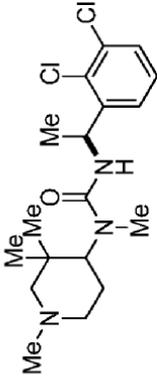
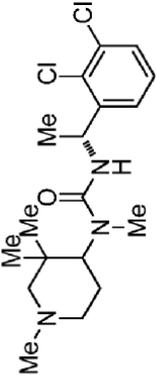
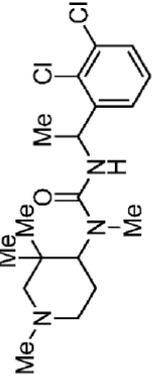
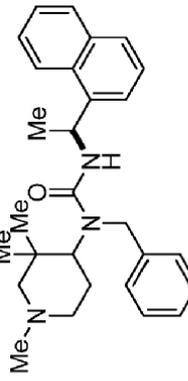
5

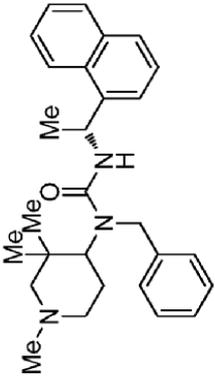
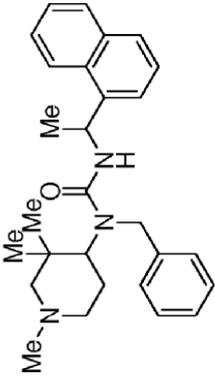
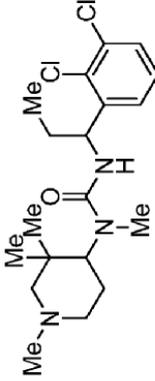
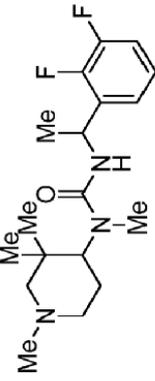
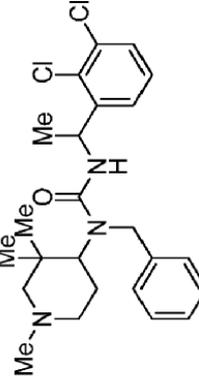
en la que:

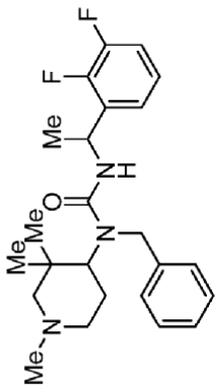
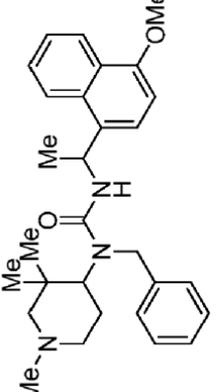
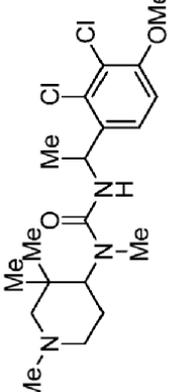
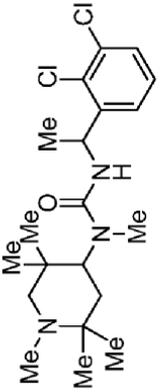
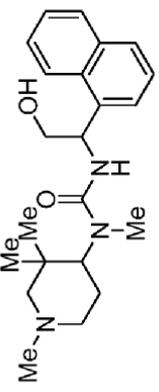
- 10 **R** es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{103} independientes;
R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{103} independientes;
R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{103} independientes; o R_4 es OR^{103} ;
- 15 **R₆, R₇, R₈, R₉** se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
R¹⁰³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-NO_2$, $-OR^{104}$, hidroxilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^{104}$, $-C(O)OR^{104}$, $-C(O)NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}S(O)_2R^{105}$, $-NR^{104}C(O)R^{105}$, $-S(O)_2R^{104}$, $-SR^{104}$ y $-S(O)_2NR^{104}R^{105}$, cada uno opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; y
- 20 cada uno de **R¹⁰⁴** y **R¹⁰⁵** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, NO_2 , hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde **R** se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno, indenilo, isoindenilo, indanilo, antraceno, fenantreno, benzonaftaleno, fluoreno, estando dicho **R** opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_{103} independientes.
- 30 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que **R** es fenilo o naftaleno que está independientemente sustituido opcionalmente con uno a seis sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, metoxi y etoxi.
- 35 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que **R₁** se selecciona del grupo que consiste en metilo, $-CH_2OH$ y $-CH_2O-CH_2$ -fenilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que **R₄** es metilo, etilo, bencilo o bencilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, ciano e hidroxilo.
- 40 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de **R₈** y **R₉** es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1:

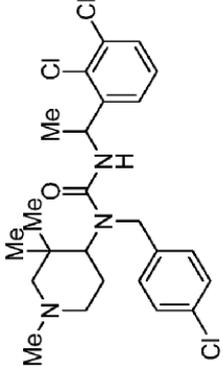
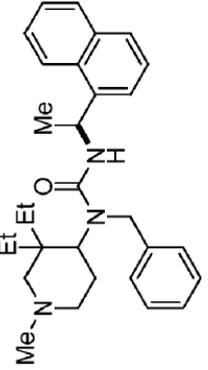
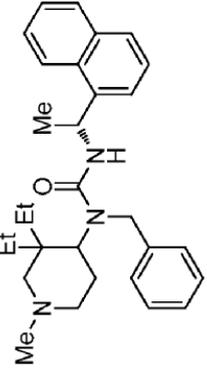
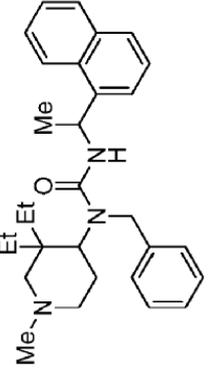
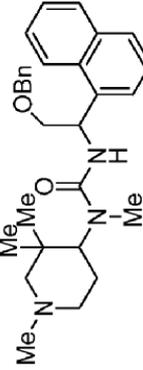
GA1		1-metil-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA2		1-metil-3-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA3		1-metil-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA4		3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA5		1-bencil-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

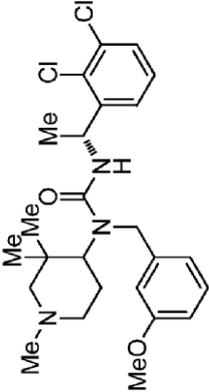
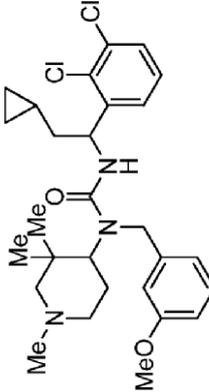
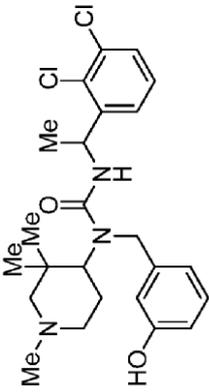
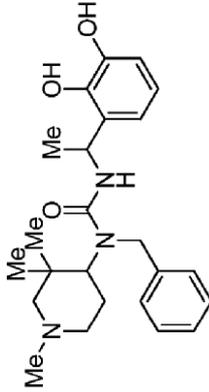
GA6		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA7		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-fluorobencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA8		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA9		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA10		3-((R)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,

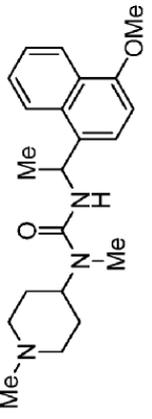
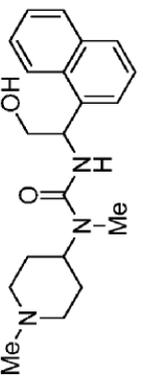
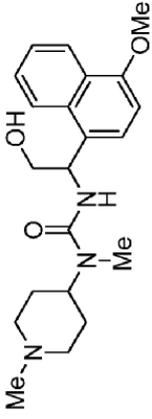
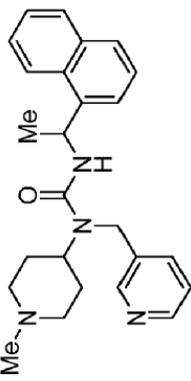
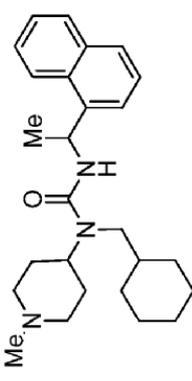
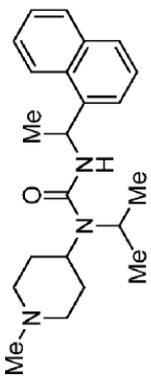
GA11		1-bencil-3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA12		3-((S)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA13		3-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA14		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA15		1-bencil-3-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

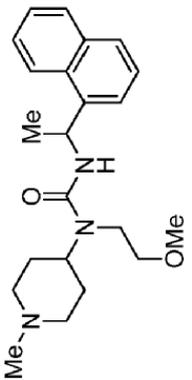
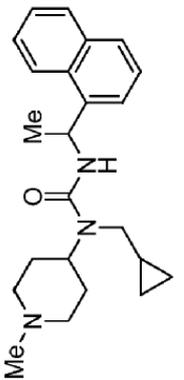
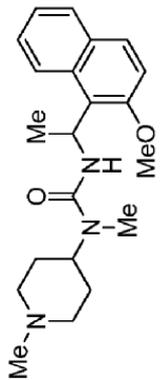
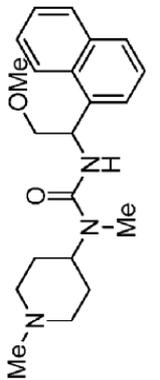
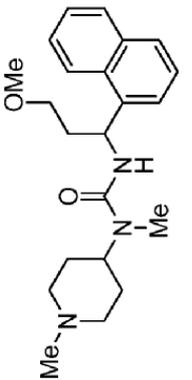
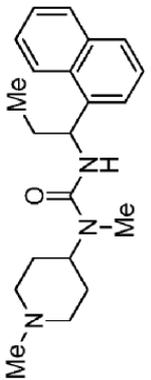
GA16		1-bencil-3-((R)-1-(nafalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA17		1-bencil-3-(1-(nafalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA18		3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA19		3-(1-(2,3-d ifluorofenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA20		1-bencil-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

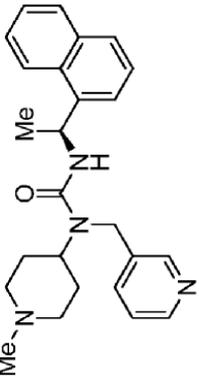
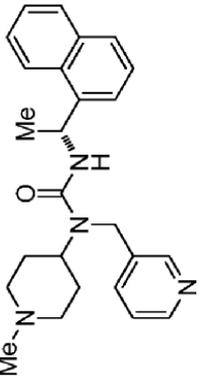
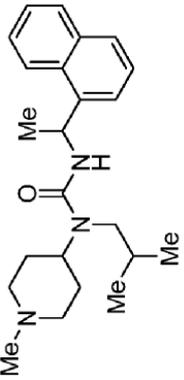
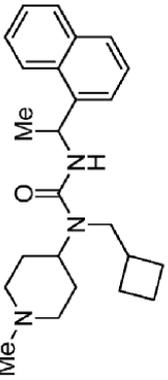
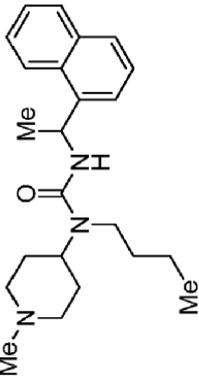
GA21		1-benzil-3-(1-(2,3-d ifluorofeni)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA22		1-benzil-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA23		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA24		3-(1-(2,3-diclorofeni)etil)-1-metil-1-(1,2,2,5,5-pentametilpiperidin-4-il)urea,
GA26		3-(2-hidroxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

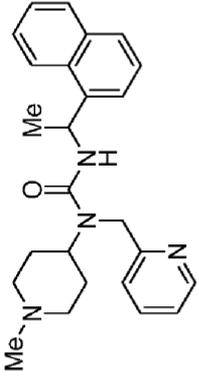
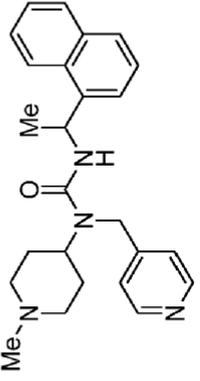
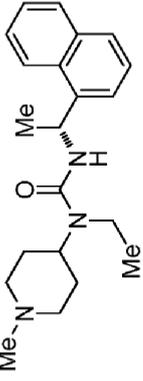
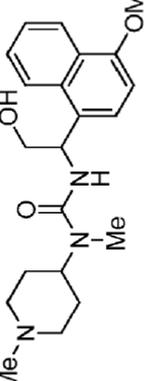
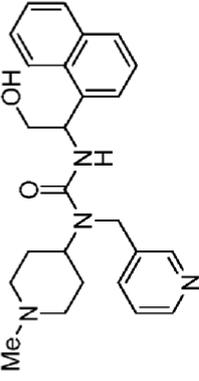
GA27		1-(4-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA28		1-bencil-1-(3,3-dietil-1-metilpiperidin-4-il)-3-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA29		1-bencil-1-(3,3-dietil-1-metilpiperidin-4-il)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA30		1-bencil-1-(3,3-dietil-1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA31		3-(2-(benciloxi)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

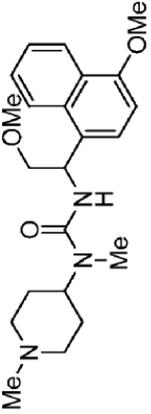
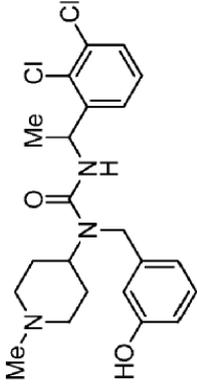
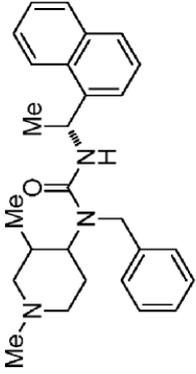
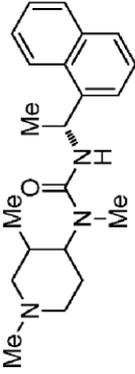
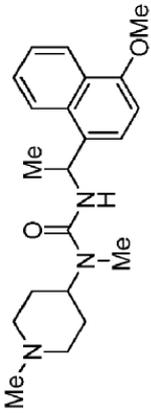
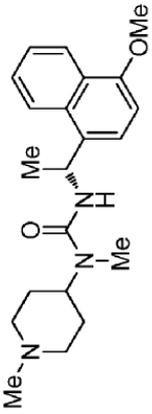
GA33		3-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA34		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA35		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-idroxiobencil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,
GA37		1-bencil-3-(1-(2,3-dihidroxi)etil)-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea,

GA47		3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA48		3-(2-hidroxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA49		3-(2-hidroxi-1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA50		1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(píridin-3-ilmetil)urea,
GA57		1-(ciclohexilmetil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA58		1-isopropil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,

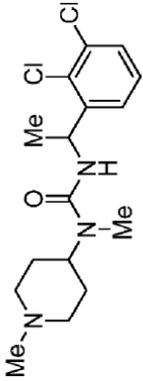
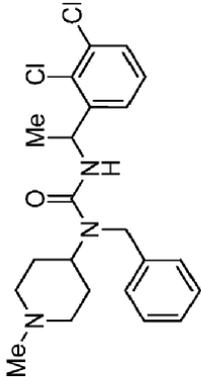
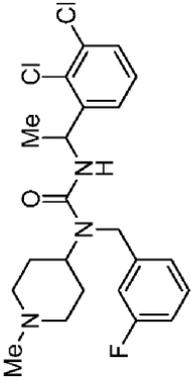
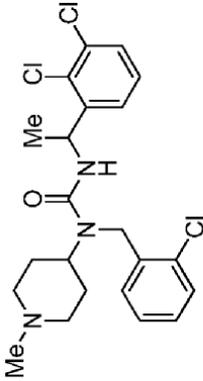
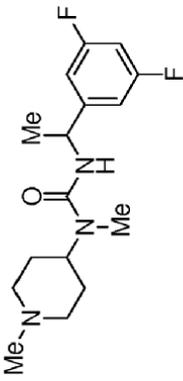
GA59		1-(2-metoxietil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA62		1-(ciclopropilmetil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA63		3-(1-(2-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA67		3-(2-metoxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA68		3-(3-metoxi-1-(naftalen-1-il)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA69		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)propil)urea,

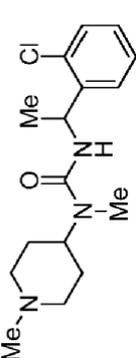
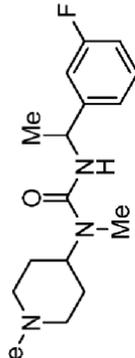
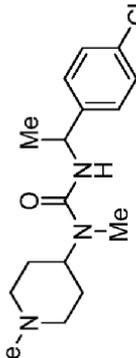
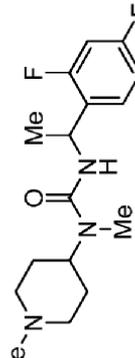
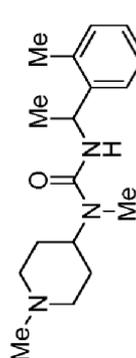
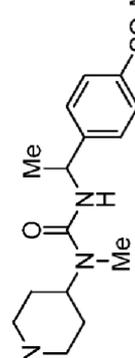
GA73		(S)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA74		(R)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA75		1-isobutil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA76		1-(ciclobutilmetil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA77		1-butil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,

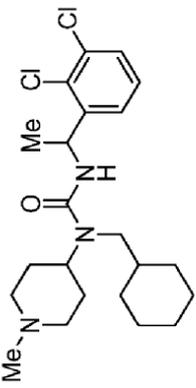
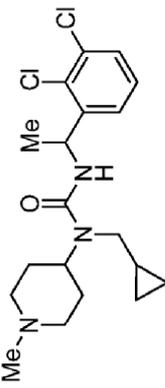
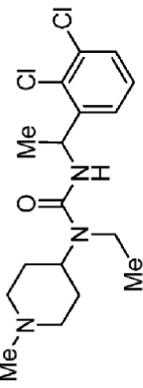
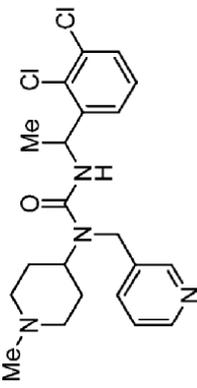
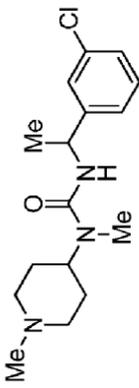
GA79		1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-2-ilmetil)urea,
GA80		1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-(piridin-4-ilmetil)urea,
GA82		(R)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA83		3-(2-hidroxi-1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA84		3-(2-hidroxi-1-(naftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,

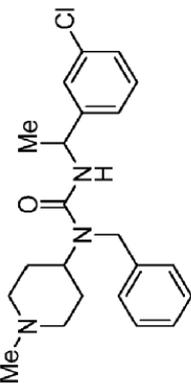
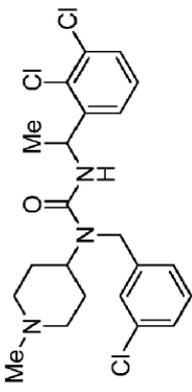
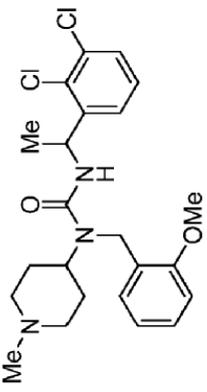
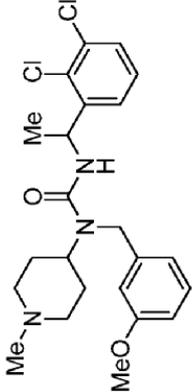
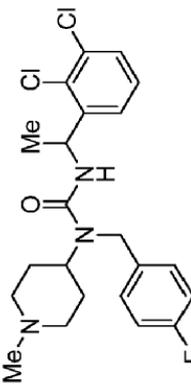
GA85		3-(2-metoxi-1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA86		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-hidroxi(bencil))-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA87		1-bencil-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA88		1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-metil-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)urea,
GA89		3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA90		(R)-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

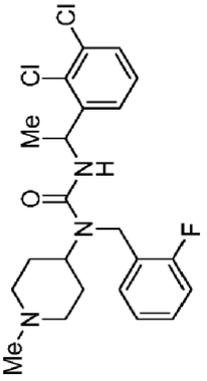
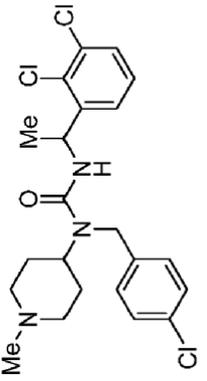
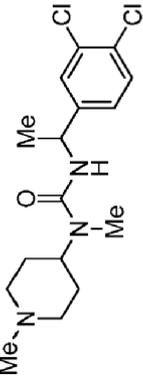
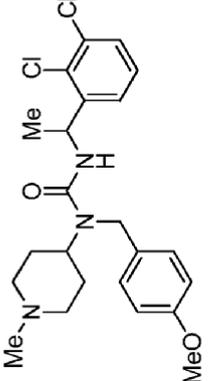
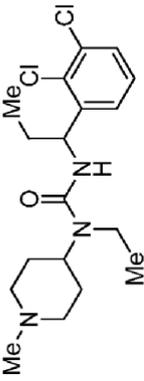
GA91		(S)-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA92		3-(1-(4,8-dimetoxinaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA93		3-(1-(4-(metoximetoxi)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA94		3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA95		(R)-3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA96		(S)-3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

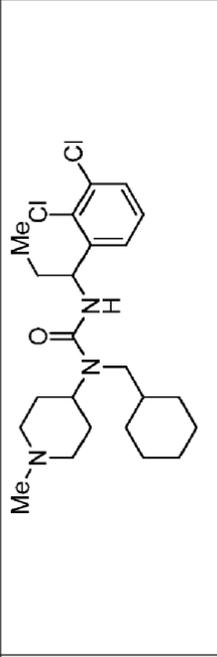
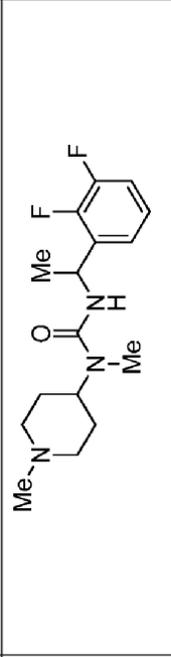
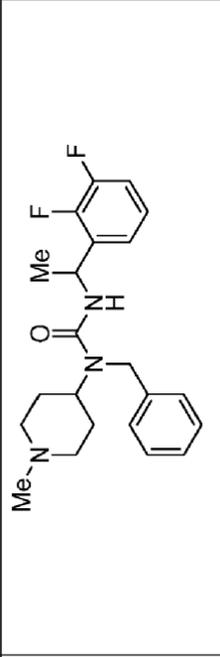
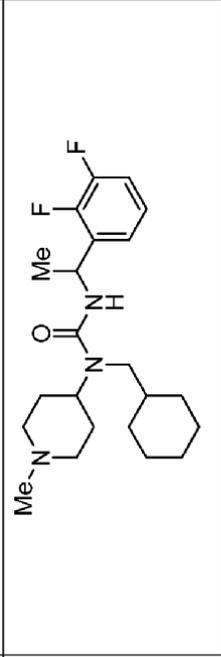
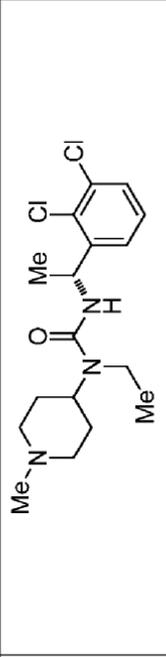
GA97		3-(1-(2,3-dichlorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA98		1-bencil-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA99		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-fluorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA100		1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA101		3-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

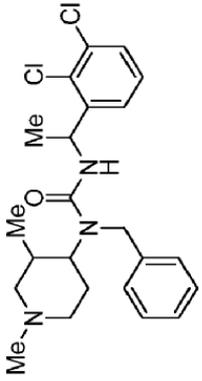
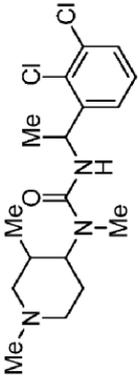
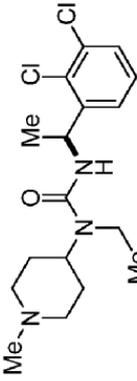
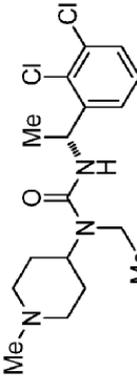
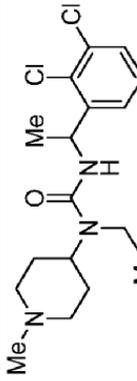
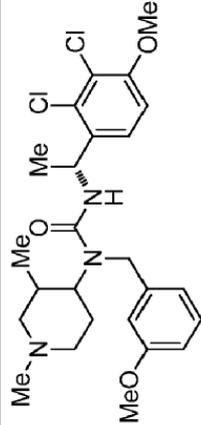
GA102		3-(1-(2-clorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA103		3-(1-(3-fluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA104		3-(1-(4-clorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA105		3-(1-(2,4-difluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA106		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(o-tollil)etil)urea,
GA107		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)urea,

GA108		1-(ciclohexilmetil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA109		1-(ciclopropilmetil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA110		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA111		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,
GA112		3-(1-(3-clorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

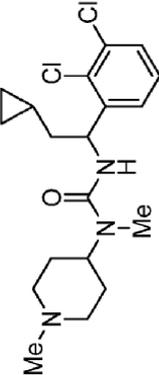
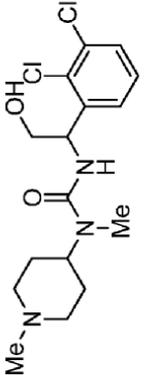
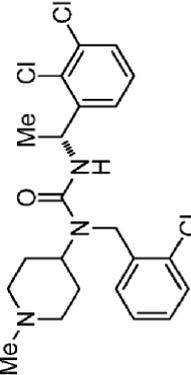
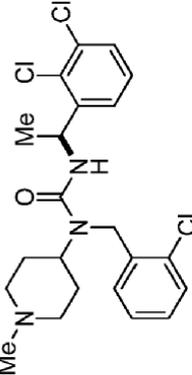
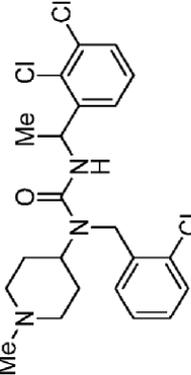
GA113		1-benzyl-3-(1-(3-clorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA114		1-(3-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA115		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-metoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA116		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(3-metoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA117		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-fluorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

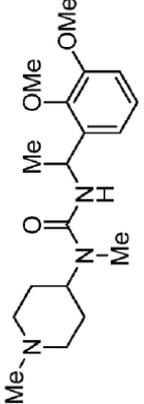
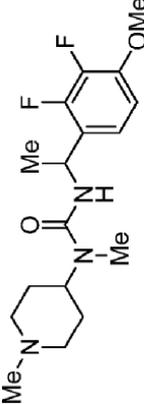
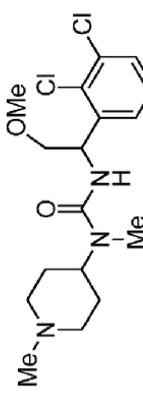
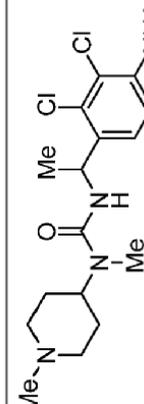
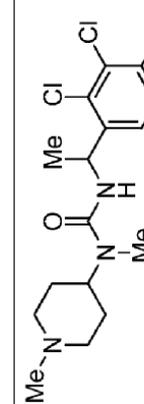
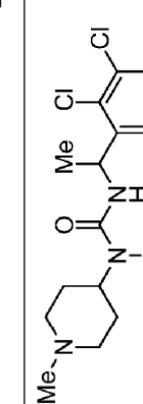
GA118		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-fluorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA119		1-(4-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA120		3-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA121		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-metoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA122		3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

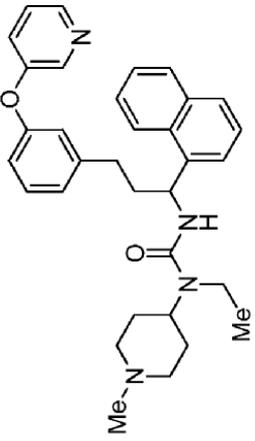
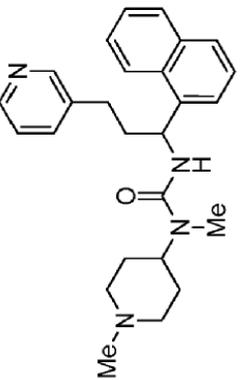
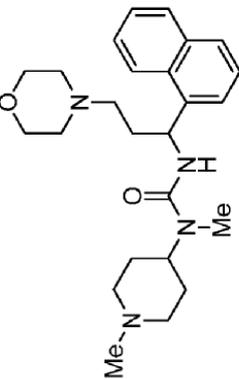
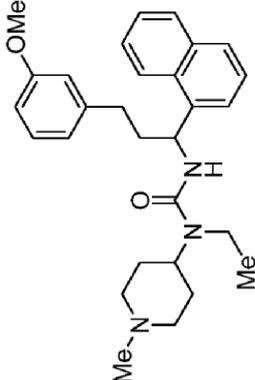
GA123		1-(ciclohexilmetil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)propil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA124		3-(1-(2,3-difluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA125		1-bencil-3-(1-(2,3-difluorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA126		1-(ciclohexilmetil)-3-(1-(2,3-difluorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA127		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

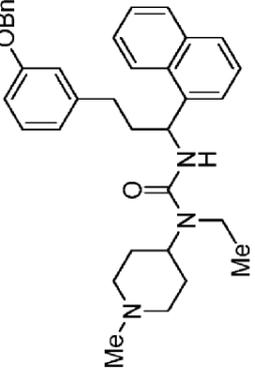
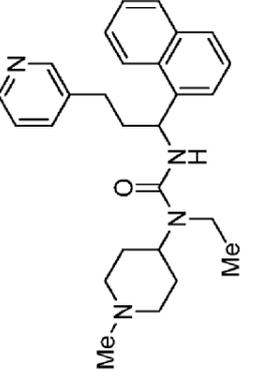
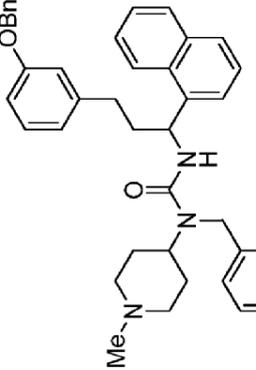
GA128		1-benzil-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)urea,
GA129		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-metilurea,
GA130		(S)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA131		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA132		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA133		3-((R)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,

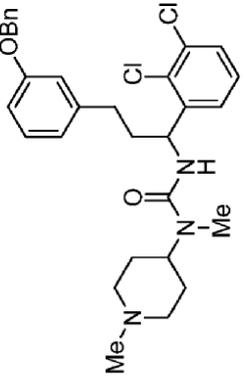
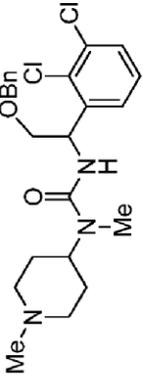
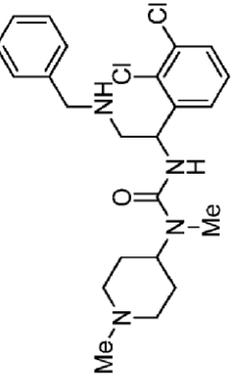
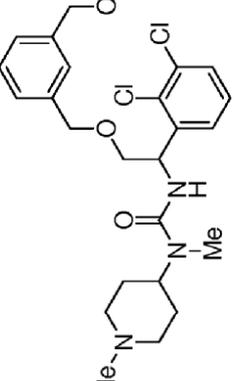
GA134		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,
GA135		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,
GA136		3-(1-(2,3-d ifluorofenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-(3-metoxibencil)urea,
GA137		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-(hidroximetil)encil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA138		4-((3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)metil)benzoato de metilo,

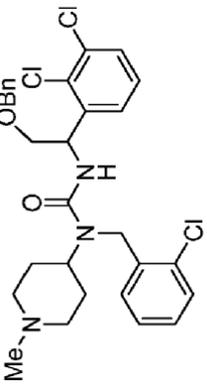
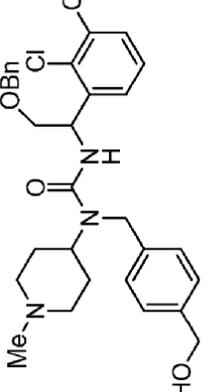
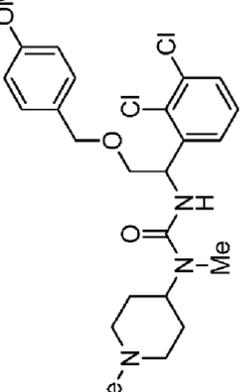
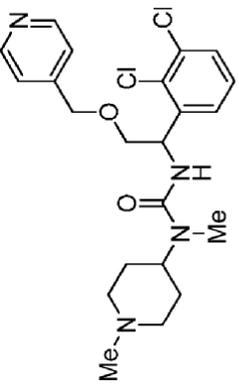
GA139		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA140		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-idroxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA141		(R)-1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA142		(S)-1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA143		1-(2-clorobencil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

GA144		3-(1-(2,3-dimethoxyfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA145		3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA146		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-metoxietil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA147		N-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)acetamida,
GA148		3-(1-(4-amino-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA149		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

GA150		1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)-3-(3-(piridin-3-iloxi)fenil)propil)urea,
GA151		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)-3-(piridin-3-il)propil)urea,
GA152		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-morfolino-1-(naftalen-1-il)propil)urea,
GA153		1-etil-3-(3-(3-metoxifenil)-1-(naftalen-1-il)propil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

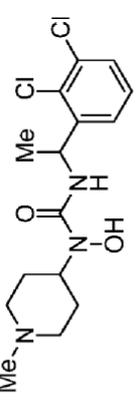
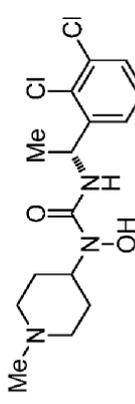
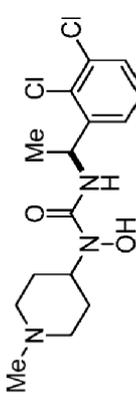
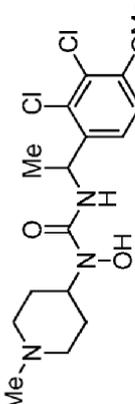
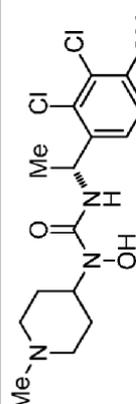
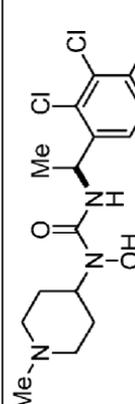
GA154		3-(3-(3-(benziloxy)fenil)-1-(naftalen-1-il)propil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA155		1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(naftalen-1-il)-3-(piridin-3-il)propil)urea,
GA156		3-(3-(3-(benziloxy)fenil)-1-(naftalen-1-il)propil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)urea,

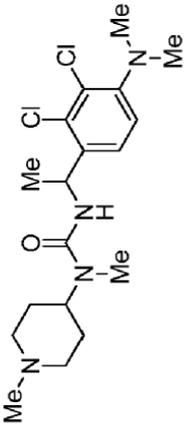
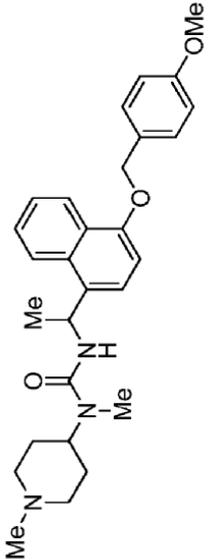
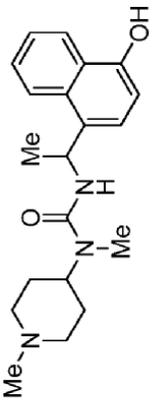
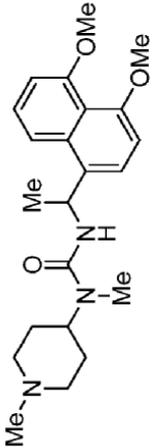
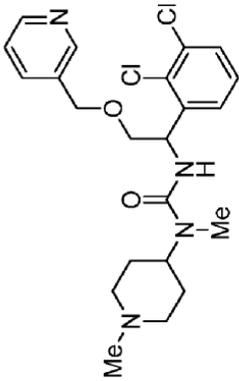
GA157		3-(3-(3-(benzoyloxy)phenyl)-1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA158		3-(2-(benzoyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA159		3-(2-(benzilamino)-1-(2,3-dichlorophenyl)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA160		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-((3-(hidroximetil)benziloxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

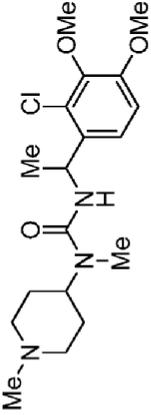
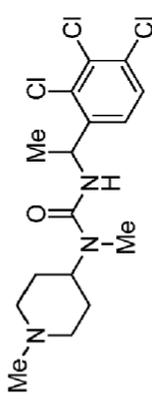
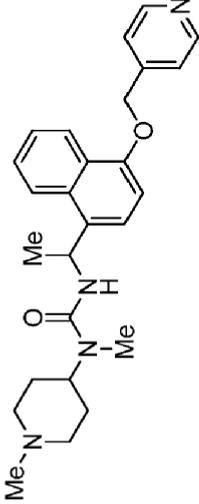
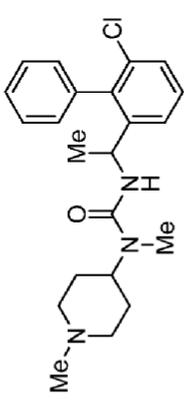
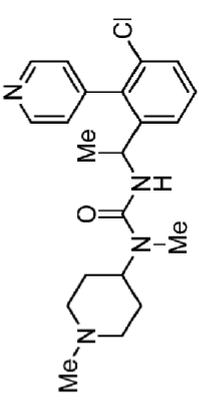
GA161		3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(2-clorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA162		3-(2-(benciloxi)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA163		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA164		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-(pindin-4-ilmetoxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

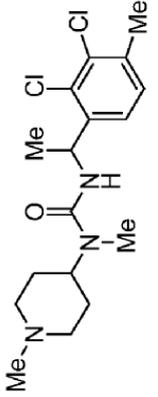
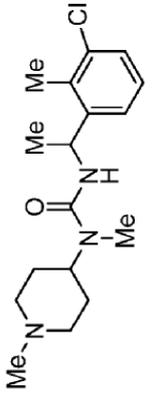
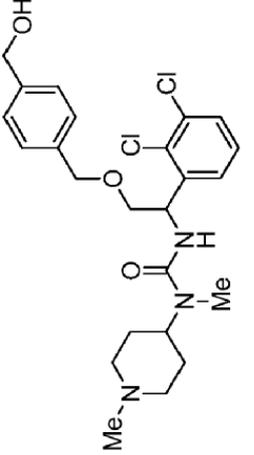
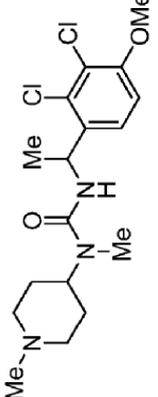
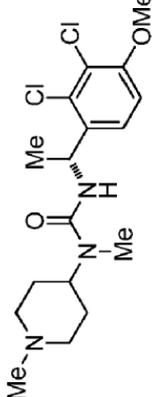
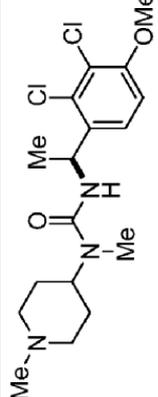
GA165		3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA166		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA167		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA168		1-hidroxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA169		(R)-1-hidroxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA170		(S)-1-hidroxi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

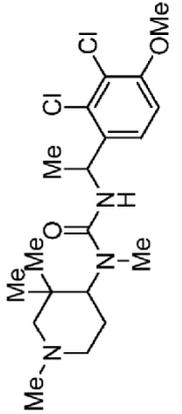
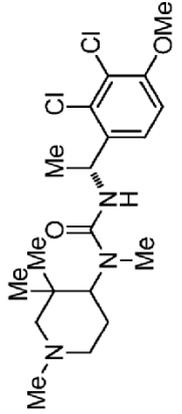
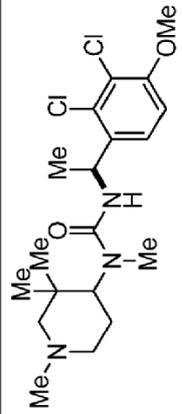
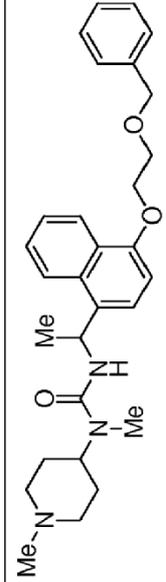
GA171		3-(1-(2,3-dichlorofenil)etil)-1-metoksi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA172		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metoksi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA173		(S)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-metoksi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA174		1-metoksi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA175		(R)-1-metoksi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA176		(S)-1-metoksi-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

GA177		3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA178		(R)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA179		(S)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA180		3-(1-(2-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA181		(R)-3-(1-(2-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA182		(S)-3-(1-(2-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

GA183		3-(1-(2,3-dicloro-4-(dimetilamino)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA184		3-(1-(4-((4-metoxibencil)oxi)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA185		3-(1-(4-hidroxi-naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA186		3-(1-(4,5-dimetoxi-naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA187		3-(1-(2,3-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilmetoxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

GA189		3-(1-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA190		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(2,3,4-triclorofenil)etil)urea,
GA191		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(piridin-4-ilmetoxi)naftalen-1-il)etil)urea,
GA192		3-(1-(6-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA193		3-(1-(3-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

GA194		3-(1-(2,3-dichloro-4-metilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA195		3-(1-(3-cloro-2-metilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA196		3-(1-(2-(4-(hidroximetil)benzil)oksietil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA197		3-(1-(2,3-dichloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA198		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,
GA199		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea,

GA200		3-(1-(2,3-dichloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea.
GA201		3-((R)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea.
GA202		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea. y
GA203		3-(1-(4-(2-(benziloxi)etoxi)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable o un aducto del mismo para su uso en un método para prevenir y/o tratar un sujeto que tiene una enfermedad que está mediada fisiopatológicamente por el receptor de ghrelina, en el que dicha enfermedad se selecciona entre obesidad, sobrepeso, trastorno alimentario, diabetes, síndrome metabólico, trastorno metabólico, caquexia resultado de cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, debilitamiento debido al envejecimiento o al SIDA, fallo hepático crónico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad gastrointestinal, trastorno gástrico o abuso de sustancias.
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa inadecuada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, envejecimiento, Síndrome X, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, ictus, hipertensión y enfermedad vascular periférica.
10. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que dicho trastorno gástrico se selecciona del grupo que consiste en íleo postoperatorio (POI), gastroparesia diabética, y disfunción intestinal inducida por opioides.
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, gastritis, enfermedad de reflujo ácido, gastroparesis y dispepsia funcional.
12. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que dicho abuso de sustancias es abuso de alcohol o drogas.
13. El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en el que dicho fármaco se selecciona del grupo que consiste en anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cocaína, metacualona y opioides.
14. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo, es un modulador del receptor de ghrelina.
15. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en el que dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo, se administra por una o más vías seleccionadas del grupo que consiste en administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral, gotas oculares, parenteral y tópica.
16. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en el que dicha administración se realiza administrando una forma oral de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo.
17. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en el que dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo, se administra en una cantidad de 0,01 microgramos por kg ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de peso corporal al día a 100 mg/kg de peso corporal al día, de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a 10 mg/kg/día, de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a 5 mg/kg/día, de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a 5 mg/kg/día, de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a 5 mg/kg/día, o de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a 5 mg/kg/día.
18. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, que comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos.
19. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, en el que el sujeto es un ser humano.
20. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 19, en el que el sujeto se ha identificado como que necesita el tratamiento para la enfermedad o la administración.
21. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un sujeto que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.