

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 063**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4196 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2011 PCT/EP2011/066057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12035124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 11757614 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2616070**

54 Título: **Nuevos derivados de triazol con propiedades mejoradas de actividad y biodisponibilidad del receptor como antagonistas de grelina de los receptores de secretagogos de la hormona de crecimiento**

30 Prioridad:

16.09.2010 US 383392 P

16.09.2010 EP 10177105

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

09.05.2018

73 Titular/es:

ÆTERNA ZENTARIS GMBH (25.0%)

Weismüllerstrasse 50

60314 Frankfurt am Main, DE;

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE (25.0%);

UNIVERSITY OF MONTPELLIER I (25.0%) y

UNIVERSITY OF MONTPELLIER II (25.0%)

72 Inventor/es:

AICHER, BABETTE;

MÜLLER, GILBERT;

PAULINI, KLAUS;

BLUMENSTEIN, LARS;

SCHMIDT, PETER;

GERLACH, MATTHIAS;

TEIFEL, MICHAEL;

MARTINEZ, JEAN;

FEHRENTZ, JEAN-ALAIN y

BLAYO, ANNE-LAURE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 667 063 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

Nuevos derivados de triazol con propiedades mejoradas de actividad y biodisponibilidad del receptor como antagonistas de grelina de los receptores de secretagogos de la hormona de crecimiento

Campo técnico

- 5 La invención relata a nuevos derivados de triazol con propiedades mejoradas de actividad y biodisponibilidad del receptor que actúan como ligandos análogos de grelina de los receptores de secretagogos de la hormona de crecimiento. Estos compuestos son útiles en la modulación de las concentraciones en el plasma de la hormona de crecimiento en mamíferos así como en el tratamiento y/o la regulación de varias afecciones fisiológicas y patofisiológicas, tales como el retraso del crecimiento, obesidad, consumo de alimento, balance energético y otros trastornos metabólicos, proliferación de células tumorales, cicatrización de heridas/quemaduras/huesos, inflamación y procesos de adicción como recompensa alimenticia, trastornos relacionados con el alcohol y toxicomanía.

Técnica anterior

- 15 La grelina, un péptido de 28 aminoácidos con una única modificación del octanoil en Ser-3 (Kojima M. *et al.*, *Nature* 1999, 402: 656-660), se identificó como un ligando endógeno para el receptor tipo 1a de secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS-R 1a), un receptor acoplado a la proteína G (Howard A. D. *et al.*, *Science* 1996, 273: 974-977). La grelina se produce esencialmente en el intestino delgado/estómago pero cantidades menores se detectan también en los intestinos, páncreas, riñones, el sistema inmunitario, placenta, testículos, pituitaria, pulmones y en el hipotálamo (van der Lely A. J. *et al.*, *Endocrine Rev.* 2004, 25: 426-457; Cowley M. *et al.*, *Neuron* 2003, 37: 649-661).

- 20 En seres humanos, la grelina estimula la hormona de crecimiento (GH) por una ruta independiente del receptor de la GHRH y en sinergia con GHRH en la secreción de GH (Arvat E. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1169-1174). Además, también estimula la secreción de ACTH, prolactina, cortisol, aldosterona y epinefrina (Arvat E. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1169-1174; Nagaya N. *et al.*, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001, 280: R1483-1487; Takaya K. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85: 4908-4911).

- 25 Se cree que la grelina participa en la regulación del metabolismo y del gasto energético, por tanto la expresión y secreción de grelina en la circulación general a partir del estómago cabe esperar que estén influenciadas por hormonas metabólicas. En personas obesas, las concentraciones de grelina en el plasma se reducen, lo que sugiere que las elevadas concentraciones de insulina o leptina de personas obesas reducen la secreción de grelina (Tschop M. *et al.*, *Diabetes* 2001, 50: 707-709).

- 30 La liberación de hormona de crecimiento en seres humanos y animales se cree que trata afecciones fisiológicas o patofisiológicas caracterizadas por una insuficiencia en la secreción de la hormona de crecimiento así como que trata las afecciones que han mejorado por los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento.

- Inicialmente, las aplicaciones clínicas con GH se limitaban al tratamiento de niños con insuficiencia de GH, pero la comercialización de la hormona de crecimiento humana biotecnológica (rhGH) permitió muchos estudios que mostraban otros posibles usos clínicos de GH (Strobl J. S. *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 1994, 46: 1-34; Torosian M. H., *J. Pediatr. Endocrinol.* 1993, 6: 93-97). La rhGH se ha mostrado prometedora en el tratamiento de pacientes con quemaduras, heridas, fracturas óseas y más recientemente en invertir los efectos catabólicos de los glucocorticoides, la quimioterapia y el SIDA así como en modificar la composición corporal (Rudman D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 1990, 323: 1-6; Papadakis M. A. *et al.*, *Ann. Intern. Med.* 1996, 124: 708-716; Welle S. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81: 3239-3243).

- La GH, sintetizada y almacenada en la glándula pituitaria, se libera bajo el control de dos conocidas hormonas hipotalámicas: la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) y la hormona inhibidora somatostatina (GHIH). En la mayoría de los casos, la insuficiencia de GH está relacionada con un defecto hipotalámico y no con una insuficiencia de pituitaria en GH. Por consiguiente, como tratamiento alternativo a la rhGH, los pacientes con insuficiencia de GH podrían también tratarse con cualquier compuesto que libere GH endógena desde la glándula pituitaria. Esto puede realizarse con GHRH que estimula la liberación de GH pero también con secretagogos sintéticos de la hormona de crecimiento (GHS).

- Se demostró que muchos GHS sintéticos, con peptidilo y sin peptidilo, tales como los GHRP 1, 2 y 6, Hexarelina, MK-0677, EP-01572, se unen específicamente al entonces receptor sin interés comercial "receptor GHS"- varios de ellos se descubrieron mucho antes de la grelina y receptor de grelina/GHS (véase "Camanni F. *et al.*, *Front Neuroendocrinol.* 1998, 19: 47-72"; "Casaneva F. F. *et al.*, *Trends Endocrinol. Metab.* 1999, 10: 30-38"; "van der Lely A. J. *et al.*, *Endocrine Rev.* 2004, 25: 426-457" para más referencias). Los GHS también muestran potente acción liberadora de GH y tienen las mismas actividades biológicas que las mencionadas anteriormente para la grelina.

- 55 Los GHS se describieron también en las siguientes patentes o solicitudes de patente (lista no exhaustiva): US 6.071.926, US 6.329.342, US 6.194.578, US 2001/0041673, US 6.251.902, US 2001/0020012, US 2002/0013320,

US 2002/0002137, WO 95/14666, WO 96/15148, WO 01/96300.

Aunque la secreción de GH provocada por grelina/GHS está mediada por la activación del receptor tipo 1a de grelina/GHS (GHS-R 1a), existen pruebas hasta ahora de que al menos alguno de los demás efectos de grelina y GHS están también mediados por diferentes receptores de la familia del receptor de GHS o incluso diferentes puntos de fijación en un receptor de GHS dado.

Los receptores de GHS están concentrados en el área hipotálamo-pituitaria pero parecen también distribuirse en otros tejidos central y periférico (Hattori N. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 4284-4291; Gnanapavan S. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87: 2988-2991; Muccioli G. *et al.*, *J. Endocrinol.* 2000, 157: 99-106; Muccioli G. *et al.*, *Ann. Endocrinol.* 2000, 61: 27-31; Muccioli G. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 440: 235-254; Papotti M. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85: 3803-3807; Cassoni P. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1738-1745; Guan X. M. *et al.*, *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997, 48: 23-29; Bluett-Pajot M. T. *et al.*, *Endocrine* 2001, 14: 1-8; Korbonits M. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83: 3624-3630).

Se han identificado dos receptores de GHS tipo 1, GHS-R 1a y GHS-R 1b, que en seres humanos son expresados supuestamente por un solo gen y alternativamente cortados y empalmados (van der Lely A. J. *et al.*, *Endocrine Rev.* 2004, 25: 426-457; Howard A. D. *et al.*, *Science* 1996, 273: 974-977; Smith R. G. *et al.*, *Endocr. Rev.* 1997, 18: 621-645; Smith R. G. *et al.*, *Endocrine* 2001, 14: 9-14; McKee K. K. *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 1997, 11: 415-423; Petersenn S. *Minerva Endocrinol.* 2002; 27: 243-256). Entre especies de mamíferos se ha descrito un alto grado de identidad de secuencias para GHS-R 1a (Petersenn S., *Minerva Endocrinol.* 2002; 27: 243-256: entre 91,8% y 95,6%).

El receptor de motilina, se descubrió como miembro de la familia del receptor de GHS, que tiene 52% de identidad (Smith R. G. *et al.*, *Endocrine* 2001, 14: 9-14; McKee K. K. *et al.*, *Genomics* 1997, 46: 426-434). El receptor 1a de motilina gastrointestinal y GHS-R 1a presentan una gran similitud (Smith R. G. *et al.*, *Endocrine* 2001, 14: 9-14; Feighner S. D. *et al.*, *Science* 1999, 284: 2184-2188).

Otros miembros de la familia del receptor de GHS parecen ser el receptor de neurotensina, el de receptor TRH, GPR38 (FM1), GPR39 (FM2) y FM3 (Smith R. G. *et al.*, *Endocr. Rev.* 1997, 18: 621-645; Smith R. G. *et al.*, *Horm. Res.* 1999, 51 (Supl. 3): 1-8; Tan C. P. *et al.*, *Genomics* 1998, 52: 223-229; Howard A. D. *et al.*, *Science* 1996, 273: 974-977). Parecen existir más subtipos de receptor de GHS en una amplia variedad de tejidos centrales y periféricos (van der Lely A. J. *et al.*, *Endocrine Rev.* 2004, 25: 426-457). Por ejemplo, se ha descrito un GHS-R cardíaco (Bodart V. *et al.*, *Circ. Res.* 1999, 85: 796-802) con una secuencia predicha similar a la de CD36, un receptor multifuncional conocido glucoproteína IV (Bodart V. *et al.*, *Circ. Res.* 2002, 90: 844-849). Cassoni *et al.* (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1738-1745) describe la existencia de subtipos de GHS-R en células neoplásicas de mama que son activados por ligandos que se fijan a puntos específicos de fijación diferentes del GHS-R tipo 1 clásico. Además, los datos recopilados por estos autores apoyan la hipótesis de que existen incluso diferentes subtipos de puntos de fijación para GHS-R en los órganos periféricos, lo que se debe posiblemente a su naturaleza endocrina o no endocrina, pero también a su naturaleza normal o neoplásica.

La ubicuidad de los puntos de fijación de GHS explica que independientemente de sus potentes propiedades de secretagogo de la hormona de crecimiento, la grelina así como el GHS sintético están implicados en varias afecciones fisiológicas y patofisiológicas importantes.

Por consiguiente, las posibles aplicaciones clínicas comprenden entre otras:

a) Regulación a corto, medio y largo plazo del balance energético y/o del consumo de alimentos (Tschoep M. *et al.*, *Nature* 2000, 407: 908-913; Asakawa A. *et al.*, *Gut* 2003, 52: 947-952; patente US 2001/0020012; Kojima M. *et al.*, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, 2: 665-668; Horvath T. L. *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9: 1383-1395; Wren A. M. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 5992-5995)

La expresión de GHS-R 1a se ha demostrado en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Estas neuronas envían eferentes a circuitos hipotalámicos clave para el control de consumo de alimentos, como el núcleo arqueado que produce el mediador NPY. Se cree que la estimulación del consumo de alimentos por grelina y/o GHS está mediada por un aumento de NPY en el núcleo arqueado (Willesen M. G. *et al.*, *Neuroendocrin.* 1999, 70: 306-316). La administración (icv o ip) única de IgG anti-grelina suprimió la alimentación intensiva en ratas delgadas (Bagnasco M. *et al.*, *Regul. Pept.* 2003, 111: 161-167). La administración crónica icv de IgG anti-grelina dos veces al día redujo el peso corporal durante un periodo de cinco días (Murakami N. *et al.*, *J. Endocrinol.* 2002, 174: 283-288).

Un estudio reciente que utiliza un antagonista peptídico de GHS-R 1a, [D-Lys-3]-GHRP-6, presentó una reducción de consumo de alimentos y ganancia de peso corporal en ratones obesos inducidos por la dieta (Asakawa A. *et al.*, *Gut*, 2003, 52: 947-952). El hecho de que compuestos peptidílicos, inicialmente caracterizados como secretagogos de la hormona de crecimiento, sean capaces de estimular selectivamente el consumo de alimento en ratas sin provocar secreción de la hormona de crecimiento, sugiere la existencia de un subtipo de GHS-R diferente de GHS-R 1a en el hipotálamo (Torsello A. *et al.*, *Neuroendocrin.* 2000, 72: 327-332; Torsello A. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 360: 123-129).

b) Tratamiento de adipogenia, adiposidad y/u obesidad y reducción de peso corporal (Tschoep M. *et al.*, *Nature* 2000,

407: 908-913: Asakawa A. *et al.*, *Gut* 2003, 52: 947-952)

La administración crónica de grelina y/o GHS en ratones y rats alimentados sin reservas produjo aumento de peso corporal y disminución de utilización de la grasa (Tschop M. *et al.*, *Nature* 2000, 407: 908-913). Además, se ha publicado que la grelina y des-octanoil grelina favorecen la adipogenia *in vivo* (Thompson N. M. *et al.*, *Endocrinol.* 2004, 145: 234-242) e inhiben la lipólisis provocada por isoproterenol en adipocitos de rata por un GHS-R distinto del tipo 1a (Muccioli G. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 498: 27-35). Por otra parte, existe también un informe que describe que la expresión del GHS-R 1a en adipocitos de rata aumenta con la edad y durante la adipogenia (Choi K. *et al.*, *Endocrinol.* 2003, 144, 754-759).

c) Tratamiento de la proliferación de células tumorales

10 Como en el caso de otros miembros del eje hipotálamo-pituitaria que regula la secreción de la hormona de crecimiento, hay nuevas pruebas que indican que la grelina y los receptores de GHS pueden desempeñar una importante función autocrina/paracrina en algunos cánceres (Jeffery P. L. *et al.*, *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003, 14: 113-122). Puntos de fijación específicos para grelina, peptidil- y no peptidil-GHS están presentes en tejidos tumorales, como la estirpe celular PC3 del cáncer de próstata (Jeffery P. L. *et al.*, *J. Endocrinology* 2002, 172: R7-R11), tejido tiroideo (Cassoni P. *et al.*, *J. Endocrinol.* 2000, 165: 139-146), células CALU-1 de carcinoma pulmonar (Ghè C. *et al.*, *Endocrinol.* 2002, 143: 484-491) y carcinomas de mama (Cassoni P. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1738-1745).

20 En el caso del carcinoma de mama, los puntos de fijación específicos para GHS se encontraron en el tejido tumoral mientras que el parénquima de mama normal no puso de manifiesto dichos receptores. Se ha publicado que el GHS sintético inhibe la proliferación de células CALU-1 de carcinoma de pulmón (Ghè C. *et al.*, *Endocrinol.* 2002, 143: 484-491) y la de estirpes celulares de carcinoma de mama (Cassoni P. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1738-1745).

25 Tanto la grelina como la grelina no acilada se une a tejidos tumorales. Debido a que la grelina no acilada no puede unirse al GHS-R 1a, es probable que el punto de fijación de GHS a los tejidos tumorales sea diferente del de GHS-R 1a. A partir de estos datos, se puede prever que el punto de fijación en tejidos tumorales reconoce ligandos del GHS-R 1a y además otras estructuras químicas todavía no caracterizadas. Los ligandos sintéticos de GHS-R 1a pueden tener por consiguiente la posibilidad de inhibir la proliferación de células tumorales que expresan subtipos de receptores de GHS.

d) Tratamiento de efectos de inflamación/antiinflamatorios

30 Se demostró el efecto antiinflamatorio del péptido-2 liberador de la hormona de crecimiento (GHRP-2) agonista de grelina en la artritis crónica con manifestaciones clínicas de hipermetabolismo y caquexia (Granado M. *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005, 288: E486-492). Estos datos sugieren que la acción antiinflamatoria de GHRP-2 está mediada por la activación de los receptores grelina expresados por células inmunocompetentes.

e) Tratamiento de caquexia

35 El efecto anticaquético de la hormona de crecimiento biotecnológica administrada en un modelo animal de caquexia (Roubenoff R. *et al.*, *Arthritis Rheum.* 1997, 40(3): 534-539) pudo demostrarse (Ibañez de Cáceres I. *et al.*, *J. Endocrin.* 2000, 165(3): 537-544). Los resultados están también en línea con los datos de pacientes con artritis reumatoide (Roubenoff R. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 1994, 93(6): 2379-2386).

f) Tratamiento de gastrectomía (terapia sustitutiva de la grelina)

40 Se administró hormona gástrica grelina a ratones sometidos a gastrectomía o cirugía simulada (Dornonville de la Cour C. *et al.*, *Gut* 2005, 54(7): 907-913). Los resultados presentados demuestran que en la terapia sustitutiva de la grelina al menos parcialmente la gastrectomía inversa provocó la reducción del peso corporal y de la grasa corporal.

g) Tratamiento del íleo (gástrico) posoperativo

45 Se evaluó el efecto de grelina sobre la función motora del aparato digestivo en ratas. Pudo demostrarse que la grelina invierte la evacuación gástrica retardada y es un potente agente procinético útil para el tratamiento/inversión del íleo gástrico posoperativo (Trudel L. *et al.*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002, 282(6): G948-G952).

h) Tratamiento de la diabetes (diabetes tipo I y tipo II)

50 Se estudió el efecto de ablación de grelina en ratones carentes de leptina (Sun *et al.*, *Cell Metabolism* 2006, 3: 379-386). Los resultados demuestran que la supresión de grelina aumenta la secreción de insulina en respuesta a la prueba de provocación con glucosa lo que indica que la inhibición de grelina o contrarrestar su actividad puede ser una vía posible para el tratamiento de la diabetes incluidos sus subtipos I y II (véase también la patente WO 03/051389).

i) Tratamiento de procesos de adicción como recompensa con alimentos, trastornos por alcohol y toxicomanía

Las proyecciones mesolímbicas con dopamina, que se originan en poblaciones de células neuronales en el área tegmentaria ventral (ATV) y que terminan en el estrato ventral y la corteza prefrontal, están relacionadas con las fases anticipatoria, apetitiva o de aproximación de comportamiento motivado y son importantes para recompensa anticipatoria con alimentos y comportamientos en la búsqueda de alimentos Bassareo y Chiara 1999, *Neuroscience* 89, 637-641; Richardson y Gratton 1998, *J. Neurosci.* 18, 9130-9138). La activación de estas proyecciones con dopamina se produce también por ingestión de alimentos como recompensa así como por otras recompensas, tanto naturales (p. ej. sexo) como artificiales, como alcoholismo y toxicomanía (Berridge y Robinson 1998, *Brain Res. Rev.* 28, 637-641). Hay cada vez más pruebas de que el sistema mesolímbico es un objetivo para la grelina. Además del hipotálamo, el receptor de grelina ha sido también identificado en el área tegmentaria ventral (ATV) y en el área tegmentaria laterodorsal (LDTg). Los resultados más recientes indican que los efectos de grelina en el consumo de alimentos están en parte mediados por los sistemas mesolímbicos de dopamina involucrados en comportamiento de búsqueda de recompensa (Jerlhag E. *et al.* 2006 *Addiction Biology* 11:45-54; Jerlhag E. *et al.* *Addict. Biol.* 2007 12:6-16; Egecioglu E. *et al.* 2010, *Addiction Biology* 15, 304-311). Además, los datos más recientes confirman la idoneidad de los antagonistas de grelina para el tratamiento de trastornos por alcohol (patente WO 2009/020419 y Jerlhag *et al.* 2009. PNAS 106, 11318-11323) y toxicomanía (Jerlhag E. *et al.* 2010, *Psychopharmacology* 211, 415-422).

Más campos de aplicación comprenden la aceleración de la recuperación de pacientes que se han sometido a cirugía importante (p. ej. patente US 6.194.578); acelerando la recuperación de pacientes con quemaduras (p. ej. patente US 6.194.578); atenuando la respuesta catabólica de las proteínas después de una operación importante (p. ej. patente US 6.194.578); reduciendo la caquexia y la pérdida de proteínas debido a enfermedad aguda o crónica (p. ej. patente US 6.194.578); tratando trastornos del sistema nervioso central de pacientes que se someten a un procedimiento médico en combinación con antidepresivos (p. ej. patente US 2002/0002137 A1); aceleración de reparación de fractura ósea y crecimiento de cartílago (p. ej. patente US 6.194.578); tratamiento o prevención de la osteoporosis; estimulación del sistema inmunitario; acelerando la cicatrización de heridas (p. ej. patente US 6,194,578); tratamiento del retraso del crecimiento asociado al síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner y la obesidad; tratamiento del retraso intrauterino del crecimiento, displasia esquelética, hipercortisolismo y síndrome de Cushing; tratamiento de osteocondrodisplasias, síndrome de Noonan, esquizofrenia, depresiones y enfermedad de Alzheimer; tratamiento de disfunción pulmonar y dependencia del respirador; tratamiento de hiperinsulinemia incluida la nesidioblastosis; tratamiento adyuvante para inducción de la ovulación; prevención del deterioro de función tímica con la edad; mejora en la fuerza y movilidad muscular (p. ej. patente US 6.194.578); mantenimiento del espesor de la piel (p. ej. patente US 6.194.578); mejora de la calidad del sueño (p. ej. patente US 6.071.926); prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva sola (p. ej. patente US 6.329.342; patente US 6.194.578) y en combinación con antagonistas del factor de liberación de corticotropina (p. ej. patente US 2001/0041673); homeostasis metabólica u homeostasis renal (p. ej. en la debilidad del anciano) (p. ej. patente US 6.194.578); mejora del control glucémico (p. ej. patente US 6.251.902); tratamiento de lupus eritematoso diseminado y la enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej. patente US 2002/0013320); tratamiento o prevención de la debilidad por envejecimiento u obesidad (p. ej. patente US 6.194.578); así como la estimulación de osteoblastos.

Los animales no fueron olvidados en las posibles aplicaciones tales como la estimulación del consumo de alimentos (Wren A. M. *et al.*, *Diabetes* 2001, 50: 2540-2547), la estimulación del sistema inmunitario en animales de compañía y el tratamiento de trastornos del envejecimiento, la estimulación del crecimiento en el ganado y la estimulación de crecimiento de lana en ovejas.

Los compuestos que contienen restos de triazol han sido ampliamente reconocidos en la química farmacéutica debido a sus diversas actividades biológicas. Todas las siguientes familias de patentes están dirigidas a compuestos heterocíclicos que se dice que presentan alguna acción biológica para su utilización en diferentes indicaciones farmacéuticas. Los restos de triazol están implícita o explícitamente contenidos.

Los derivados de triazol como ligandos análogos de grelina receptores de secretagogo de la hormona de crecimiento que tienen buena afinidad para los receptores se describen en la patente WO 07/020013.

La patente WO 2004/111015 describe moduladores del receptor glucocorticoide. La patente WO 2004/052280 describe compuestos antiangiogénicos como inhibidores de actividad de tirosina cinasa de receptores de VEGF y su utilización en el cáncer. La patente WO 2004/096795 también describe inhibidores de tirosina cinasa, preferiblemente inhibidores de C-FMS. La patente WO 03/011831 y la patente WO 03/011210 describen ambas derivados de heteroarilheteroalquilamina como inhibidores de óxido nítrico sintasa. La patente WO 02/00651 se refiere a inhibidores del Factor XA para su uso en trastornos tromboembólicos. La patente WO 01/94318 y la patente WO 01/94317 describen ambas bibliotecas químicas de derivados de azol sustituidos y métodos de su síntesis para su uso en la investigación de alto rendimiento para el descubrimiento de fármacos. Sin embargo, éstas fracasan en proporcionar cualquier actividad biológica o cualquier uso medicinal ni nombran compuestos específicos. La patente WO 00/76971 y la patente WO 00/76970 reivindican ambas inhibidores de serina proteasa útiles como agentes antitrombóticos. La patente WO 01/36395 describe derivados de triazol como inhibidores de farnesil transferasa. La patente WO 96/33176 y la patente US 5.703.092 se refieren a compuestos de ácido hidroxámico como metaloproteasa e inhibidores de TNF. La patente WO 93/09095 describe derivados de 2-heterocíclico-etilamina y su

uso en trastornos neurológicos y neurodegenerativos. La patente WO 2004/103270 reivindica compuestos para el tratamiento de la trombosis, en concreto inhibidores del Factor XIa. Las patentes WO 98/38177, US 6.506.782, US 6.849.650 y US 2003/0130188 describen todos compuestos heterocíclicos como inhibidores de la liberación del péptido beta-amiloide o de su síntesis para su uso en la enfermedad de Alzheimer.

5 Los compuestos heterocíclicos que pueden ser útiles como GHS han sido descritos también en la bibliografía.

La patente WO 00/54729, por ejemplo, describe compuestos aromáticos heterocíclicos como secretagogos de GH que se dice que estimulan la producción y/o liberación endógena de GH y pueden contener también restos de triazol. Además, se describe un método para aumentar las concentraciones de GH endógena o aumentar la producción o liberación endógena de GH administrando dicho GHS. Además, se proporciona un método para evitar o tratar la osteoporosis (mejorar la densidad y/o resistencia ósea), o tratar la obesidad, o aumentar la masa muscular y/o la fuerza y función muscular en personas mayores, o para la anulación o prevención de la debilidad en personas mayores administrando dicho GHS.

10 Sin embargo, aunque reivindica la liberación de GH *in vivo*, la patente WO 00/54729 fracasa en demostrar de hecho dicho efecto. No están contenidos los datos *in vitro* ni *in vivo* que demuestran cualquier estimulación de la producción endógena y/o liberación de GH o aumento de las mismas.

15 Además, la patente WO 00/54729 fracasa en describir y presentar la acción de los compuestos reivindicados sobre cualquier objetivo biológico, es decir, los compuestos reivindicados no se presentan/describen para ser ligandos de uno o más receptores específicos, por ejemplo de una familia de receptores, que se unen a ellos y modulan su actividad.

20 Además, la patente WO 00/54729 fracasa en describir y demostrar actividad inhibidora y/o antagonística de los compuestos reivindicados. En realidad, dichos compuestos no se presentan para disminuir las concentraciones de GH endógena y/o inhibir o disminuir la producción y/o liberación endógena de GH. Ni es una acción inhibidora sobre algún receptor mencionado ni se refleja claramente.

25 Las patentes US 6.525.203, US 6.518.292 y US 6.660.760 son miembros de la misma familia de patentes que la patente WO 00/54729 que, sin embargo, no comprende restos de triazol como objeto de estudio reivindicado una vez más. Con respecto a la actividad biológica, aplican los hechos anteriormente indicados como para la patente WO 00/54729.

30 La patente WO 2004/021984 describe compuestos secretagogos de GH heterocíclicos aromáticos que se dice que son útiles en estimular la producción o liberación endógena de GH. Sin embargo, los compuestos reivindicados consisten en anillos aromáticos bi- a tetracíclicos y no contienen triazoles.

Al igual que en la patente WO 00/54729 se reivindica la liberación de GH *in vivo*, pero no están contenidos los datos *in vitro* ni *in vivo* que demuestran cualquier estimulación de la producción y/o liberación endógena de GH o aumento de las mismas. Con respecto a la actividad biológica, aplican los mismos hechos como para la patente WO 00/54729.

35 La patente WO 97/23508 reivindica compuestos de naturaleza péptido-mimética como GHS y se dice que actúan directamente sobre las células de pituitaria *in vitro* para liberar GH de ellas y mostrar propiedades mejoradas, tales como resistencia mejorada a la degradación proteolítica y mejor biodisponibilidad. Además, los compuestos reivindicados también pudieron administrarse *in vivo* para aumentar la liberación de GH. Los compuestos son derivados peptídicos y no contienen explícitamente restos de triazol.

40 Sin embargo, una vez más y en analogía a las anteriores las patentes WO 00/54729 y WO 2004/021984, WO 97/23508 fracasan en presentar cualquier dato *in vitro* o *in vivo* que demuestre los efectos reivindicados tales como la acción directa sobre las células de pituitaria, la liberación de GH de éstas y propiedades mejoradas. Además, con respecto a los objetivos biológicos y la actividad inhibidora/antagonística, aplican los anteriores hechos indicados para la patente WO 00/54729.

45 Las patentes US 6.127.391, US 5.977.178 y US 6.555.570 son miembros de la misma familia de patentes que la patente WO 97/23508. Aplican los hechos como los indicados para la patente WO 97/23508.

Los compuestos descritos en esta invención se diseñaron para que presentaran actividad mejorada contra receptores de grelina de al menos factor tres comparados con un compuesto representativo, es decir, el compuesto 50 descrito en la patente WO07/020013.

50 Además, los compuestos descritos en esta invención cabe esperar que posean mejor biodisponibilidad oral. La síntesis química se dirigió a modificar los restos R2, R5 y R7 para proporcionar compuestos con propiedades mejoradas de ADME.

En comparación con los compuestos descritos en la patente WO 07/020013, los compuestos descritos en la presente memoria presentan propiedades mejoradas en al menos uno de los siguientes parámetros, que son

ampliamente aceptados por ser esenciales para una razonable biodisponibilidad oral (Caldwell G. W. 2000, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 3(1), 30-41; Thomas V. H. *et al.* 2006, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2(4), 591-608):

Permeabilidad de CaCo-2: $P_{APP} (a \rightarrow b) > 1 \times 10^6$ cm/s

Sin pruebas de descarga según se indica por la relación $b \rightarrow a / a \rightarrow b < 2$

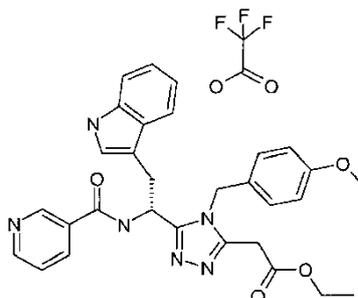
- 5 Estabilidad metabólica: En estudios de estabilidad microsómica *in vitro*, una CL de rata de < 50 ml/min/kg (alternativamente, $>30\%$ permaneciendo 60 min)

10 Por consiguiente, la presente invención tiene por objeto proporcionar nuevos compuestos con actividad antagonista del receptor mejorada y propiedades de ADME que pueden emplearse para el tratamiento de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en mamíferos, en especial seres humanos, en las que intervienen receptores de GHS. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar agonistas de receptores de GHS para estos tratamientos. Es también otro objeto de la invención subyacente proporcionar agonistas inversos para el anterior tratamiento, cuando el tratamiento se consigue por modulación de receptores de GHS. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar agonistas/antagonistas parciales de receptores de GHS para estos tratamientos.

15 **Descripción de la invención**

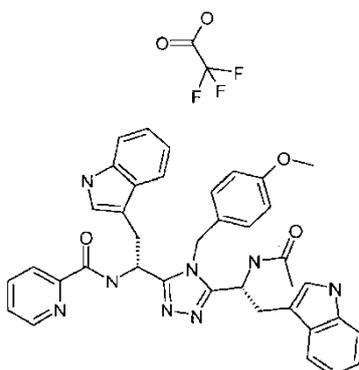
El objeto de la invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto al proporcionar nuevos compuestos de triazol seleccionados del grupo consistente en:

Compuesto 1 Éster etílico del ácido [5-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-((piridin-3-carbonil)-amino)-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético ;

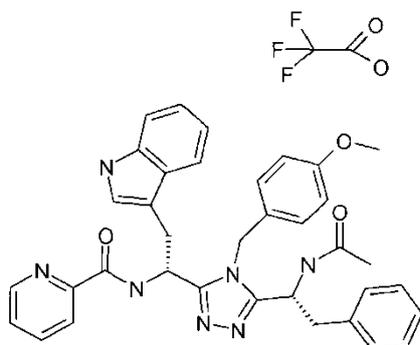


20

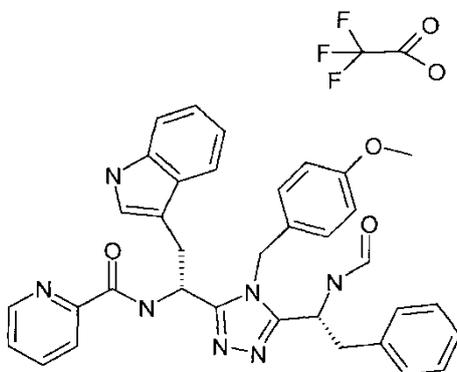
compuesto 3 [(R)-1-[5-[(R)-1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;



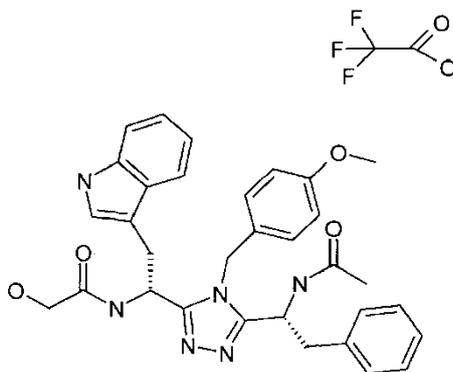
compuesto 4 [(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-feniletíl)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;



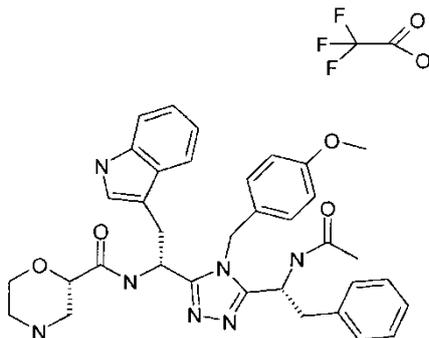
5 **compuesto 5** [(R)-1-[5-((R)-1-formilamino-2-feniletíl)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;



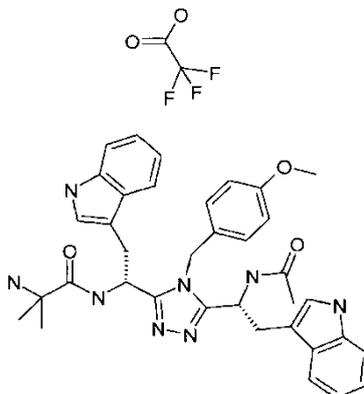
compuesto 6 N-[(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxibencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-hidroxi-acetamida;



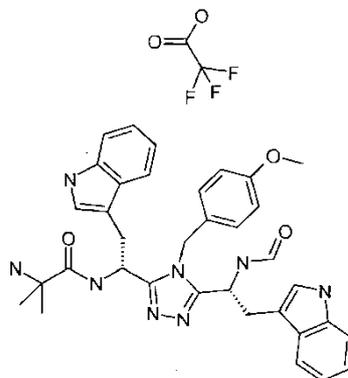
10 **compuesto 7** [(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido (S)-morfolin-2-carboxílico;



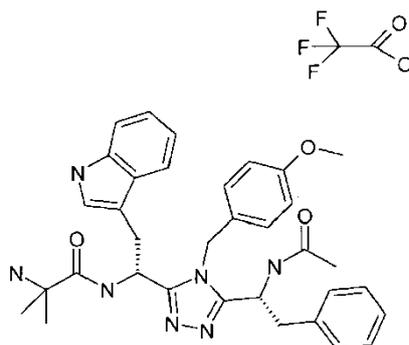
compuesto 8 N-[(R)-1-[5-[(R)-1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-amino-2-metil-propionamida;



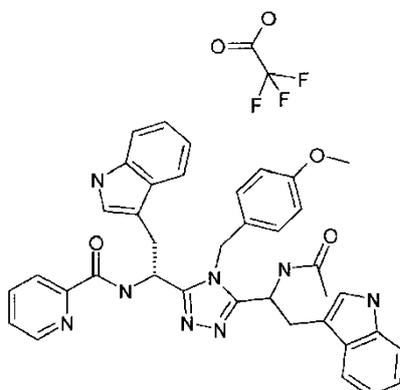
5 **compuesto 9** 2-amino-N-[(R)-1-[5-[(R)-1-formilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-metil-propionamida;



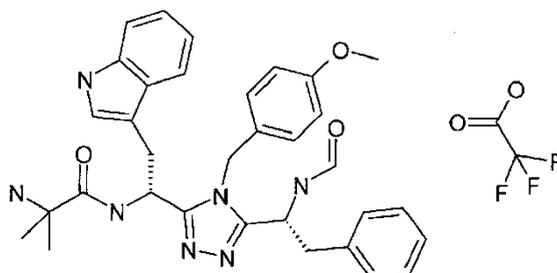
compuesto 10 N-[(R)-1-[5-[(R)-1-acetilamino-2-fenil-etil]-4-(4-metoxibencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-amino-2-metil-propionamida;



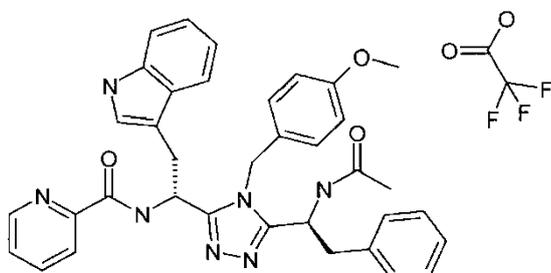
compuesto 11 [(R)-1-[5-[1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;



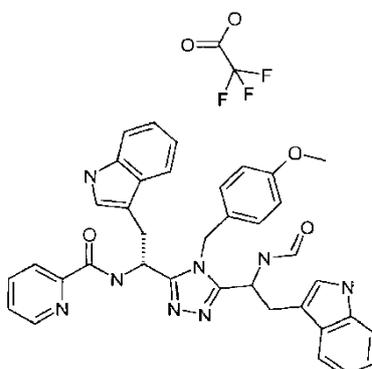
5 **compuesto 12** 2-amino-N-[(R)-1-[5-((R)-1-formilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-metil-propionamida;



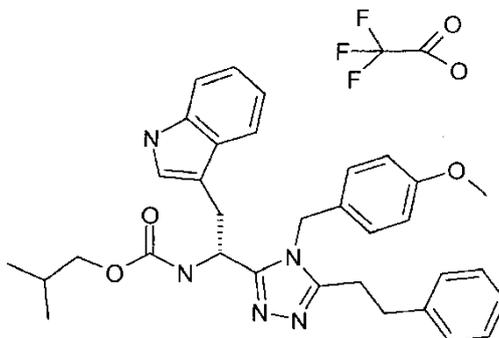
compuesto 13 [(R)-1-[5-((S)-1-acetilamino-2-feniletíl)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;



10 **compuesto 14** [(R)-1-[5-[1-formilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;



compuesto 17 Éster isobutílico del ácido {(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-[4-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil}-carbámico;



y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

5 Los nombres químicos de las sustancias se generaron utilizando el AutoNom 2000 para ISIS/Draw Add-In.

Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos anteriormente ilustrados no corresponden por error, la estructura química se considera que define inequívocamente el compuesto.

10 En una realización preferida estos compuestos pueden usarse para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en mamíferos en las que intervienen receptores de GHS.

15 En otra realización preferida todos los compuestos de triazol ilustrados en la presente memoria, es decir, genérica y explícitamente, en los siguientes mencionados como los compuestos de la (presente) invención, pueden usarse para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en mamíferos en las que intervienen receptores de GHS y donde el tratamiento se consigue por modulación de los receptores de GHS.

20 Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico tal como, por ejemplo, una amina primaria, secundaria o terciaria, convertirse con ácidos inorgánicos y orgánicos en sales. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido miélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, hidrocloruros, cloruros, hidrobromuros, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metansulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mielatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede además ser un múltiplo entero o no entero de uno.

30 Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido tales como, por ejemplo, el carboxilo, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son el amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede además ser un múltiplo entero o no entero de uno.

35 Es asimismo posible para los compuestos de la invención estar en forma de sus solvatos y, en particular, hidratos que pueden obtenerse, por ejemplo, por cristalización en un disolvente o en solución acuosa. Es además posible para uno, dos, tres o cualquier número de moléculas de solvato o agua combinarse con los compuestos de la invención para dar solvatos e hidratos.

40 Los derivados de triazol (compuestos de la invención) ilustrados en la presente memoria son ligandos analogos de grelina de receptores de GHS. Por lo tanto, los susodichos compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas mediadas por receptores de GHS y/o afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas que pueden estar influenciadas por modulación de estos receptores, y por lo tanto ser evitadas, tratadas y/o aliviadas.

45 A efectos de la presente invención, el término "tratamiento" está pensado también para incluir tratamiento o alivio profiláctico.

A efectos de la presente invención, la expresión "GHS o antagonista del receptor de grelina", "antagonista de GHS o de los receptores de grelina" se refiere a compuestos de la invención que se unen a GHS o a receptores de grelina pero no producen una activación apropiada de los receptores evaluados al registrar un aumento de calcio intracelular y un aumento de la expresión del gen indicador dirigida al elemento de respuesta a cAMP, que es característica para la activación de estos receptores acoplados a la proteína G (GPCR).

La capacidad para inactivar apropiadamente a los receptores de GHS-R 1A se evalúa para cualquier compuesto de la invención al comparar el grado de inhibición (disminución del calcio intracelular y disminución de la expresión del gen indicador dirigida al elemento de respuesta a cAMP) de GHS-R 1a por el compuesto que va a ensayarse (en concentraciones variables en el intervalo de 10^{-10} M a 10^{-4} M) en presencia de concentraciones de saturación de grelina (0%) comparadas con el nivel básico (100%). Dicha evaluación puede llevarse a cabo fácilmente por el experto en la técnica debido a su experto conocimiento. El resultado es un valor porcentual para cada compuesto que va a ensayarse.

Cualquier compuesto de la invención que no muestre un grado de activación (aumento de calcio intracelular y aumento de la expresión del gen indicador dirigida al elemento de respuesta a cAMP) de GHS-R 1a de al menos 20% evaluado según la especificación anterior se considera que no produce una activación apropiada y por consiguiente no como GHS o el agonista del receptor de grelina. Preferiblemente dichos compuestos presentan un efecto antagónico (neutralización/disminución) sobre grelina y/u otro aumento de calcio intracelular estimulado por GHS, evitan dicha estimulación o incluso actúan como agonistas inversos. Un agonista inverso es un ligando que se une al mismo punto de fijación del receptor que un agonista o antagonista pero produce una inhibición de la actividad basal/constitutiva del receptor. Dichos compuestos además pueden presentar una actividad inhibidora en la secreción de GH y/o en otras afecciones fisiológicas o patofisiológicas o efectos, tales como consumo de alimentos o lipogenia. Sus efectos pueden estar disociados. Por lo tanto, pueden no tener impacto en absoluto en la secreción de GH mientras que se inhiben otros efectos fisiológicos. Pueden incluso estimular otros efectos fisiológicos.

A efectos de la presente invención, la expresión "agonista del receptor de GHS" o "agonista de receptores de GHS" se refiere a compuestos de la invención que se unen a receptores de GHS y producen una activación apropiada del receptor evaluada al registrar un aumento de calcio intracelular o un aumento de la expresión del gen indicador dirigida al elemento de respuesta a cAMP, que es característico para la activación de receptores acoplados a la proteína G.

Cualquier compuesto de la invención que muestre un grado de activación (aumento de calcio intracelular y aumento de la expresión del gen indicador dirigida al elemento de respuesta a cAMP) de GHS-R 1a de al menos 20% evaluado según la especificación anterior se considera que produce una activación apropiada y por consiguiente como el agonista del receptor de GHS. Dichos compuestos pueden simular los efectos de grelina y/o GHS en la secreción de GH y, por ejemplo, en el consumo de alimentos o la lipogenia. Como para los antagonistas, los efectos de los compuestos agonistas pueden disociarse del efecto secretor de GH. Dichos compuestos pueden incluso antagonizar (neutralizar/disminuir) la grelina y/u otro aumento de calcio intracelular estimulado por GHS.

La expresión "receptor de GHS", "GHS-R" o "receptor de grelina" está pensado que comprenda a efectos de la presente invención receptores que se unen al menos a un conocido peptidil y/o no peptidil GHS y/o grelina. La expresión "receptor de GHS", "GHS-R" o "receptor de grelina" está pensada también que comprenda diferentes puntos de fijación de GHS en diversos tejidos y/o órganos ilustrados en la presente memoria, que se une al menos a un conocido peptidil y/o no peptidil GHS y/o grelina y que probablemente no son todavía subtipos de GHS-R caracterizados.

El experto en la técnica puede verificar fácilmente la fijación de un conocido peptidil y/o no peptidil GHS y/o grelina dado(s) basándose en su experto conocimiento, p. ej. mediante ensayos de fijación apropiados que representan solamente experimentación rutinaria.

Dichos receptores de GHS pueden ser estimulados/activados por la grelina (sensibles a la grelina) o no pueden ser estimulados/activados por la grelina (insensibles a la grelina) - con respecto tanto a la grelina acilada como no acilada, respectivamente. La estimulación/activación de dichos receptores puede producir, pero no forzosamente tiene que producir, producción de GH, secreción de GH y/o aumento concentraciones de GH en el plasma.

Preferiblemente dichos receptores de GHS se seleccionan del grupo consistente en "receptor de GHS tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b, receptor de motilina, receptor 1a de motilina, receptor de neurotensina, receptor de TRH, GPR38 (FM1), GPR39 (FM2), FM3, punto de fijación de GHS, subtipo GHS-R, GHS-R cardíaco, GHS-R mamario".

Más preferiblemente, dichos receptores de GHS se seleccionan del grupo consistente en "receptor de GHS tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b" y lo más preferiblemente son GHS-R 1a.

Como se expuso en la presente memoria, los receptores de GHS (incluidos los puntos de fijación de GHS y subtipos de GHS-R) se sabe que están concentrados en el área hipotálamo-pituitaria pero también parece que están distribuidos en otros tejidos central y periférico. Además, también son expresados en varios tejidos tumorales, incluso en tejidos tumorales de órganos que no expresan estos receptores en condiciones fisiológicas.

A efecto de la presente invención, todos estos receptores de GHS (incluidos los puntos de fijación de GHS y subtipos de GHS-R) que expresan órganos y/o tejidos se desea que estén comprendidos por el alcance de la presente invención. La expresión de los receptores de GHS (incluidos los puntos de fijación de GHS y subtipos de GHS-R) en un órgano y/o tejido dado(s) puede verificarla fácilmente el experto en la técnica partiendo de su experto conocimiento, p. ej. mediante ensayos biológicos moleculares apropiados, tales como ensayos de inmunofluorescencia o inmunoprecipitación, que representan solo experimentación rutinaria.

Preferiblemente, dichos receptores de GHS están situados en tejidos y/o órganos seleccionados del grupo consistente en "tejido endocrino, tejido exocrino, tejido periférico, tejido adiposo/graso, cerebro, hipotálamo, tálamo, hipocampo, cuerpo estriado, corteza, pituitaria, sistema nervioso central, médula espinal, glándulas, glándula suprarrenal, glándula tiroidea, glándulas salivales, glándula mamaria, neuronas, intestinos, estómago, corazón, hígado, páncreas, riñones, conductos biliares, vesícula biliar, vejiga, próstata, bazo, músculos, músculos esqueléticos, aorta, arterias, venas, inmunocitos, leucocitos, linfocitos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, linfocitos NK, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, ganglios linfáticos, huesos, médula ósea, amígdalas, timo, placenta, testículos, ovarios, útero, pulmones, adipocitos, células tumorales/cancerosas, células de carcinoma, células de cáncer de próstata, células de cáncer de tiroides, células de cáncer de pulmón, células de cáncer de mama".

Como se ilustró anteriormente, los compuestos de la invención son ligandos análogos de grelina de receptores de GHS. Ellos pueden administrarse a varias especies de mamíferos, incluida la humana, para el tratamiento o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en dichos mamíferos.

A efectos de la presente invención, todas las especies de mamíferos se considera que están comprendidas. Preferiblemente, dichos mamíferos se seleccionan del grupo consistente en "especie humana, animales domésticos, ganado bovino, ganadería, mascotas, vacas, ganado ovino, cerdos, cabras, caballos, pôneys, asnos, burdéganos, mulas, liebres, conejos, gatos, perros, cobayas, hámster, ratas, ratones". Más preferiblemente, dichos mamíferos son humanos.

Los compuestos de la invención que son ligandos análogos de grelina no peptídicos de receptores de GHS están sorprendentemente caracterizados por una afinidad de fijación a dichos receptores mejorada más del triple para la mayoría de ellos, en comparación con un ejemplo representativo, es decir, el compuesto 50 descrito en la patente WO 07/020013. Los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden preferiblemente presentar un valor de CI_{50} inferior a 100 nM para la fijación al GHS-R 1a humano. Lo más preferiblemente, dichos compuestos pueden presentar un valor de CI_{50} inferior a 10 nM para la fijación al GHS-R 1a humano.

Debido a su sorprendentemente fuerte fijación al receptor, los compuestos de la invención pueden administrarse favorablemente a dosis más bajas en comparación con otros aglutinantes menos potentes como los descritos en la patente WO 07/020013 mientras que todavía se consiguen efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, dicha reducción de la dosis puede conducir favorablemente a menos o incluso ningún efecto medicinal adverso. Aún más, la alta especificidad de fijación de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de efectos secundarios indeseados independientemente de la dosis aplicada.

Además, los compuestos de la invención, que son de naturaleza no peptídica, son resistentes a la degradación por enzimas del aparato digestivo. Por consiguiente, ofrecen la ventaja de ser administrados por vía oral. Sorprendentemente presentan una estabilidad metabólica y/o una biodisponibilidad mejoradas. Por consiguiente, de nuevo puede conseguirse una reducción de dosis favorable que puede producir menos efectos secundarios o incluso ninguno.

Los compuestos de la invención son antagonistas de receptores de GHS o grelina como se ilustra y se define en la presente memoria.

Los compuestos de la invención son antagonistas de receptores de GHS como se ilustra y se define en la presente memoria.

Los antagonistas del receptor del GHS de la presente invención pueden, por ejemplo, emplearse para la inhibición de receptores de GHS estimulada por grelina y/o otro GHS disminuyendo así y/o bloqueando la producción de GH y/o la secreción y/o concentraciones en el plasma de GH. Además, dichos antagonistas del receptor de GHS también pueden emplearse para la inhibición o prevención de efectos fisiológicos o patofisiológicos de grelina que no están relacionados con la producción de GH y/o la secreción de GH.

Por consiguiente, los antagonistas del receptor del GHS de la presente invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de varias afecciones fisiológicas y patofisiológicas descritas en la presente memoria, en particular para la regulación a corto, medio y/o largo plazo del balance energético, la regulación a corto, medio y/o largo plazo (estimulación y/o inhibición) de consumo de alimentos, el tratamiento de la adipogénesis, la adiposidad y/o la obesidad, la ganancia de peso corporal y/o la reducción y el tratamiento de la proliferación de células tumorales.

A efectos de la presente invención, de todas las afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas se pretende que estén comprendidas las que son conocidas por estar mediadas por receptores de GHS.

Preferiblemente estas afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas se seleccionan del grupo consistente en "trastornos relacionados con el alcohol; toxicomanía; retraso del crecimiento, caquexia, regulación a corto, medio y/o largo plazo del balance energético; regulación a corto, medio y/o largo plazo (estimulación y/o inhibición) del consumo de alimentos; consumo de alimentos como recompensa; adipogenia, adiposidad y/u obesidad; ganancia y/o reducción de peso corporal; diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, proliferación de células tumorales; inflamación, efectos inflamatorios, íleo gástrico posoperativo, íleo y/o gastrectomía posoperativos (terapia sustitutiva de grelina)".

Los resultados más recientes indican que los efectos de grelina en el consumo de alimentos están en parte mediados por los sistemas mesolímbicos de dopamina involucrados en comportamiento de búsqueda con recompensa (Jerlhag E. *et al.* 2006 *Addiction Biology* 11:45-54; Jerlhag E., *et al.* *Addict Biol.* 2007 12:6-16; Egecioglu E. *et al.* 2010, *Addiction Biology* 15, 304-311). Además, los datos más recientes confirman la idoneidad de los antagonistas de grelina para el tratamiento de trastornos por alcohol (patente WO 2009/020419 y Jerlhag *et al.* 2009. PNAS 106, 11318-11323) y toxicomanía (Jerlhag E. *et al.* 2010, *Psychopharmacology* 211, 415-422).

En un aspecto más de la presente invención, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

Dichas sustancias farmacológicamente activas adicionales pueden ser otros compuestos de la presente invención y/u otros "agentes terapéuticos adecuados" útiles en el tratamiento y/o profilaxis de susodichas afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas. La sustancia farmacológicamente activa adicional puede ser un antagonista de receptores de GHS y/o un agonista de receptores de GHS dependiendo de la finalidad del uso combinado. La selección y combinación de la(s) sustancia(s) farmacológicamente activa(s) adicional(es) puede llevarlas a cabo fácilmente el experto en la técnica basándose en su experto conocimiento y dependiendo de la finalidad del uso combinado y las afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas elegidas como objetivo.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las susodichas afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en forma de un medicamento, donde dicho medicamento comprende al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa.

En otra realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las susodichas afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en forma de un medicamento, cuando el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa.

Los "agentes terapéuticos adecuados" mencionados anteriormente incluyen agentes contra la obesidad.

Ejemplos de agentes adecuados contra la obesidad para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas del receptor endocanabinoide, p. ej. antagonistas del receptor CB1 tal como rimonabant monohidrocloreuro de (1H-pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinilo; Número de Registro CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente US 5.624.941).

En una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las susodichas afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en forma de un medicamento, donde dicho medicamento comprende como sustancia adicional farmacológicamente activa un antagonista del receptor endocanabinoide, preferiblemente un antagonista del receptor CB1, lo más preferiblemente rimonabant monohidrocloreuro de (1H-pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinilo; número de registro CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente US 5.624.941) y como compuesto de la invención un antagonista de GHS-R.

En otra realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las susodichas afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en forma de un medicamento, cuando el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa, cuando dicha sustancia adicional farmacológicamente activa es un antagonista del receptor endocanabinoide, preferiblemente un antagonista del receptor CB1, lo más preferiblemente rimonabant, monohidrocloreuro de (1H-pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinilo; Número de Registro CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente US 5.624.941) y el compuesto de la invención es un antagonista de GHS-R.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera conocida. La vía de administración puede por consiguiente ser cualquier vía que transporte efectivamente el compuesto activo al sitio de acción apropiado o deseado, por ejemplo por vía oral o no oral, en particular por vía tópica, transdérmica, pulmonar, rectal, intravaginal, nasal o parenteral o por implantación. Se prefiere administración oral.

Los compuestos de la invención se convierten en una forma que puede administrarse y se mezclan cuando proceda con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Excipientes y portadores adecuados se describen por ejemplo en *Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry*, vol. 4, (1953), 1-39; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 52 (1963), 918 y sig.; H. v. Czetsch-Lindenwald, "*Hilfsstoffe fur Pharmazie y angrenzende Gebiete*"; *Pharm. Ind.* 2, 1961, 72 y sig.; Dr. H. P. Fiedler, "*Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik y angrenzende Gebiete*", Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

La administración oral puede tener lugar por ejemplo en forma sólida como comprimido, cápsula, cápsula con gel, comprimido recubierto, granulación o polvo, pero también en forma de una solución para beber. Los compuestos de la invención pueden combinarse para administración oral con excipientes y portadores conocidos y frecuentemente usados, fisiológicamente tolerados tales como, por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, azúcares tales como, por ejemplo, manitol, metilcelulosa, lactosa, gelatina, agentes tensioactivos, estearato de magnesio, ciclodextrinas, portadores acuosos o no acuosos, diluyentes, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, conservantes y saborizantes (p. ej. aceites esenciales). Los compuestos de la invención pueden también dispersarse en un medio microparticulado, p. ej. una composición nanoparticulada.

La administración por vía no oral puede tener lugar por ejemplo por vía intravenosa, subcutánea, inyección intramuscular de soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas estériles, por medio de implantes o mediante pomadas, cremas o supositorios. La administración como forma de liberación mantenida también es posible cuando proceda. Los implantes pueden comprender materiales inertes, p. ej. polímeros biodegradables o siliconas sintéticas tales como, por ejemplo, caucho de silicona. La administración intravaginal es posible, por ejemplo, por medio de anillos vaginales. La administración intrauterina es posible, por ejemplo, por medio de diafragmas u otros dispositivos intrauterinos adecuados. La administración transdérmica se proporciona además, en particular por medio de una formulación adecuada para este propósito y/o medios adecuados tales como, por ejemplo, parches.

La dosis puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo del tipo y/o gravedad de la afección fisiológica y/o patofisiológica, del modo de administración, la edad, sexo, peso corporal y sensibilidad del paciente a tratar. Está dentro de la capacidad de un experto en la técnica determinar una "cantidad farmacológicamente eficaz" de un compuesto de la invención y/o sustancia adicional farmacológicamente activa. La administración puede tener lugar en una monodosis o una pluralidad de dosis separadas.

Una dosis unitaria adecuada va, por ejemplo, de 0,001 mg a 100 mg de principio activo, es decir, al menos un compuesto de la invención y, cuando proceda, al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa, por kg peso corporal de un paciente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de triazol seleccionado del grupo consistente en: el compuesto 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, y 17.

En otro aspecto, dicha composición farmacéutica además puede comprender al menos un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable y/o puede comprender al menos una sustancia además farmacológicamente activa.

En una realización preferida, dicha sustancia además farmacológicamente activa es un antagonista del receptor endocanabinoide, preferiblemente un antagonista del receptor CB1, lo más preferiblemente rimonabant [monohidrocloreuro de 1H-pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinilo].

Respecto a las farmacéuticas composiciones de la invención, al menos uno de los compuestos de triazol como los listados anteriormente está presente en una cantidad farmacológicamente eficaz, preferiblemente en una dosis unitaria, p. ej. la susodicha dosis unitaria, específica y preferiblemente en una forma de administración que hace posible la administración oral. Además, puede hacerse referencia a lo ya dicho en relación con los posibles usos y administraciones de los compuestos de la invención.

Ensayos con receptor GHS-R 1a

Células LTK de ratón (ATCC CCL-1.3) se transfectaron de manera estable con un plásmido que contenía el activador mínimo de CMV (CMVmin) unido a tres elementos de respuesta a cAMP (CRE) seguido de un gen indicador de luciferasa. Basándose en esta estirpe celular paterna, se han creado clones unicelulares que sobreexpresan de manera estable el GHS-R 1A humano, de rata o de ratón y se han caracterizado con respecto a la idoneidad para diferentes formatos analíticos.

Para estudios de fijación competitiva del receptor, se utilizó como trazador grelina yodada en condiciones de fijación por saturación de aproximadamente 80%. Para desplazamiento del trazador se analizaron diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo. Con esta finalidad, la suspensión de células intactas más mezcla de trazador y diferentes concentraciones de compuesto de ensayo se estratificó en la parte superior de silicio/aceite de parafina, se incubó durante 60 min a 37°C y se sometió a centrifugación. Después de la congelación en nitrógeno líquido los sedimentos celulares se separaron del sobrenadante cortando los tubos en la sección intermedia de silicio/aceite de parafina y se analizaron por análisis de radiación γ . La cantidad de fijación inespecífica se determinó incluyendo grelina no marcada a 1 μ M de concentración final.

Para el ensayo del gen indicador CRE/Luc, las células LTK de ratón que expresan de manera estable el GHS-1 RA humano y un gen indicador de luciferasa bajo el control de elementos de CRE y el activador mínimo de CMV se incubaron durante 6 h con rolipram 1 μ M en presencia de diferentes concentraciones de AEZS-130. Posteriormente, se lisaron las células y se midió la bioluminiscencia del ATP en modo luminiscencia en FlexStation3 (Molecular Devices).

Para la determinación de la liberación de calcio la respectiva estirpe celular se cargó con Fluo-4 NW Calcium Assay Kit (Molecular Probes / Invitrogen # F10741) durante 80min @ 37°C. Después de 15 minutos de preincubación con diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo se añadió grelina y se controló la señal durante 60 segundos mediante un lector de microplacas FlexStation3 (Molecular Devices).

- 5 Se calcularon todos los datos en % de inhibición según las células tratadas con concentraciones de saturación de grelina (NeoMPS #sc1357) como referencia negativa (0% de inhibición), y las células no tratadas como referencia positiva (100%). Se determinaron los valores IC₅₀ utilizando el programa analítico GraphPad Prism (GraphPad Software).

- 10 En la siguiente tabla 1 se presentan los resultados obtenidos para los compuestos seleccionados de la invención en comparación con el compuesto 50 descrito en la patente WO 07/020013. Los valores dados son mediciones individuales o valores medios de hasta nueve experimentos independientes realizados en mediciones por duplicado (fijación) o cuadruplicado (ensayos funcionales).

Tabla 1: En las tablas 1A y 1B en las dos páginas siguientes se muestran valores medios de CI₅₀ para la actividad antagonística de grelina de compuestos seleccionados contra receptores de grelina de hombres, ratas y ratones.

- 15 Los valores CI₅₀ del receptor de grelina mostrados en negrita han mejorado al menos el triple en comparación con los respectivos valores de CI₅₀ obtenidos para el compuesto 50 descrito en la patente WO 07/020013.

Evaluación de seguridad *in vitro*

- 20 Para la detección de MDR-1 se utilizaron preparados de membranas disponibles en el mercado para la actividad de ATPasa (glucoproteína P, Pgp) de células de insecto SF9 que sobreexpresan MDR-1 (Membrana SB-MDR1-Sf9-ATPasa; 2,5 mg/500µl; Solvo / tebu-bio # 168SB-MDR1-Sf9-ATPasa). Como el transporte por MDR-1 depende del ATP, el consumo de ATP indica la actividad de transporte de MDR-1. El consumo de ATP se detecta como una disminución de luminiscencia en una segunda reacción con una luciferasa de luciérnaga biotecnológica utilizando el Pgp-Glo™ Assay Kit (Promega # V3591).

- 25 El ensayo de polarización con fluorescencia de hERG Predictor™ (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) determina si los compuestos del ensayo bloquean el canal de hERG [Piper, D.R. *et al.*, *Assay Drug Dev Technol.* 2008, 6(2):213-23]. El ensayo utiliza una proteína del canal de hERG que contiene la fracción de membrana (Predictor™ membrana de hERG) y un ligando del canal de hERG fluorescente rojo con alta afinidad, o "trazador" (Predictor™ hERG Tracer Red), en formato basado en polarización con fluorescencia (FP) homogénea. Los compuestos que se fijan a las proteínas del canal de hERG (competidoras) se identifican por su capacidad para desplazar al trazador, produciendo una polarización menor con fluorescencia menor. El análisis se llevó a cabo según las instrucciones del fabricante
- 30

- 35 Se evaluó la inhibición directa y dependiente del metabolismo de las enzimas CYP con sustratos de marcador específico por un método de detección UV basado en HPLC en microsomas de hígado humano. Las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado con concentraciones finales que oscilan entre 0,01 y 200 µM (30min, 37°C). La inhibición dependiente del metabolismo se evaluó por incubación durante 30 minutos en presencia de NADPH antes de la adición de sustrato de marcador para permitir la generación de metabolitos. El porcentaje de inhibición se representa frente a la concentración para calcular o extrapolar valores de IC₅₀ de la curva sigmoidea.

Tabla 2: En las tablas 2A y 2B en las dos páginas siguientes se presentan los resultados de EC₅₀ del parámetro de seguridad *in vitro*, es decir, la inhibición del transportador MDR-1 (Pgp) humano, el canal cardíaco del hERG y la enzima CYP3A4.

- 40 Los resultados representados en negrita están mejorados al menos el doble con respecto al respectivo resultado obtenido para el compuesto 50 descrito en la patente WO07/020013.

Estabilidad microsómica *in vitro* y permeabilidad (células CaCo-2)

- 45 La estabilidad metabólica en microsomas hepáticos de diferentes especies (en presencia de NADPH, 1 mg/ml de proteína microsómica) se evaluó a 37°C a lo largo del tiempo por triplicado a una concentración de prueba de 10µM. La pérdida de compuesto original se mide por un método de detección por UV basado en HPLC. Para la predicción de las vidas medias (t_{1/2}) de la depuración hepática de rata se ajustaron a partir de la constante k (min⁻¹) de frecuencia de primer orden obtenida a partir de la pendiente de tiempo frente a ln% restante. Las vidas medias se usaron para calcular CL_{int} *in vitro* y predecir la depuración hepática de rata utilizando los siguientes factores de escala para la rata: 44,8 mg de proteína microsómica/g de hígado, 40 g peso de hígado por kg de peso corporal, 55,2 ml/min/kg caudal sanguíneo en el hígado.
- 50

- 55 Para el ensayo de permeabilidad de CaCo-2 se sembraron 80.000 células CaCo-2 (ATCC HTB-37) en DMEM enriquecido con 10% de FCS, 1% de penicilina/estreptomycin y 1% de aminoácidos no esenciales per placa transwell de 24 pocillos (Corning 3397) y se cultivaron durante 21 días cambiando el medio cada dos días. El día 21 el medio se reemplazó por tampón HBSS (Invitrogen #14065) enriquecido con 0,25% y 1% de BSA para el compartimento del donante y del receptor, respectivamente. Los compuestos se añadieron al respectivo

compartimento del donante en una concentración de 3 o 5 μM y se incubaron durante 2 horas a 37°C. Las respectivas concentraciones de compuesto se determinaron por análisis LC-MS usando un API 2000. El análisis de datos se realizó como se describe en Sun y Pang 2008, *Drug Metabolism y Disposition* 36, 102-123.

- 5 Tabla 3: En las tablas 3A y 3B en las dos páginas siguientes se presentan los resultados de la evaluación de estabilidad *in vitro* después de la incubación de los compuestos con microsomas hepáticos humanos en % restante después de 1 hora así como la predicción de permeabilidad intestinal midiendo el flujo de los compuestos a través de una capa de células CaCo-2.

Los resultados representados en negrita están mejorados al menos el doble con respecto al respectivo resultado obtenido para el compuesto 50 descrito en la patente WO 07/020013.

10 Tabla 1A

Inhibición del receptor de grelina						
		Antagonista de receptor de grelina humano			Antagonista de receptor de grelina de rata	Antagonista de receptor de grelina de ratón
		Fijación competitiva	Ensayo de gen indicador CRE/Luc	Liberación de calcio	Liberación de calcio	Liberación de calcio
Compuesto	P.M.	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]
Comp. 50 WO 07/020013	545	0,0163	0,1334	0,0629	3,831	2,496
Comp.3	767	0,0006	0,0022	0,0025	0,0299	0,0292
Comp.4	728	0,0013	0,0043	0,0020	0,2390	0,0687
Comp.6	681	0,0030	0,0078	0,0021		
Comp.5	714	0,0034	0,0083	0,0031	0,2901	0,0893
Comp.7	736	0,0034	0,0095	0,0038		

Tabla 1B

Inhibición del receptor de grelina						
		Antagonista de receptor de grelina humano			Antagonista de receptor de grelina de rata	Antagonista de receptor de grelina de ratón
		Fijación competitiva	Ensayo de gen indicador CRE/Luc	Liberación de calcio	Liberación de calcio	Liberación de calcio
Compuesto	P.M.	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	IC ₅₀ [μM]
Comp. 50 WO 07/020013	545	0,0163	0,1334	0,0629	3,831	2,496

Inhibición del receptor de grelina						
	P.M.	Antagonista de receptor de grelina humano			Antagonista de receptor de grelina de rata	Antagonista de receptor de grelina de ratón
		Fijación competitiva	Ensayo de gen indicador CRE/Luc	Liberación de calcio	Liberación de calcio	Liberación de calcio
Compuesto	P.M.	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	CI ₅₀ [μM]	IC ₅₀ [μM]
Comp. 1	653		0,0128	0,0030		
Comp. 17	666	0,0086	0,0211	0,0314	0,9248	0,6065
Comp. 8	747	0,0014	0,0224	0,0191	1,053	0,3632
Comp. 15	716	0,0165	0,0249	0,0399		
Comp. 9	733	0,0032	0,0586	0,0326		

Tabla 2A

Evaluación de seguridad <i>in vitro</i>						
	Inhibición de MDR1 ATPasa	hERG Predictor	Inhibición de CYP3A4 Testosterona	Inhibición de CYP3A4 Testosterona Preincubación	Inhibición de CYP3A4 Midazolam	Inhibición de CYP3A4 Midazolam Preincubación
Compuesto	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]
Comp. 50 WO 07/020013	6,95	8,17	6,3		7,3	3
Comp.3	38,6	sin inhibición			3,2	0,98
Comp.4	respuesta a la dosis incompleta	respuesta a la dosis incompleta			3,9	2,3
Comp.6	sin inhibición	sin inhibición	34,3	1,4		
Comp.5	sin inhibición	respuesta a la dosis incompleta			3,8	1,2
Comp.7	1,08	sin inhibición	27,0	1,1		

Tabla 2B

Evaluación de seguridad <i>in vitro</i>							
	Inhibición de MDR1 ATPasa	hERG Predictor	Inhibición de CYP3A4 Testosterona	Inhibición de CYP3A4 Testosterona Preincubación	de	Inhibición de CYP3A4 Midazolam	Inhibición de CYP3A4 Midazolam Preincubación
Compuesto	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]		CE ₅₀ [μM]	CE ₅₀ [μM]
Comp. 50 WO 07/020013	6,95	8,17	6,3			7,3	3
Comp. 1							
Comp. 17	respuesta a la dosis incompleta	3,68	10,4	2,0			
Comp. 8	195,6	sin inhibición	31,2	0,9			
Comp. 15	16,3						
Comp. 9	0,836	respuesta a la dosis incompleta	>10-30	1,5			

Tabla 3A

Compuesto	Estabilidad <i>in vitro</i>				Permeabilidad <i>in vitro</i>		
	Estabilidad en microsomas hepáticos				Ensayo con CaCo-2		
	Humano	Rata	Perro	Ratón	Papp [cm.s-1].10-6ab	Papp [cm.s-1].10-6 ba	ba/ab
Comp. 50 WO 07/020013	% restante después de 1h Incubación @37°C / 1mg/ml Microsomas hepáticos						
Comp. 3		38,5			0,37 ± 0,02	17,19± 0,42	51,86
Comp. 4	9,1	46,7		0,0 (@30min)	1,41+/-0,07	25,39+/-1,09	18,04
Comp. 6		27,1					
Comp. 5	0	41,9		0,0 (@30min)	1,26+/-0,16	16,78+/-0,2	13,34
Comp. 7		82,7					

Tabla 3B

	Estabilidad <i>in vitro</i>				Permeabilidad <i>in vitro</i>		
	Estabilidad en microsomas hepáticos				Ensayo con CaCo-2		
	Humano	Rata	Perro	Ratón	Papp [cm.s-1]. 10-6 ab	Papp [cm.s-1]. 10-6 ba	ba/ab
Compuesto	% restante después de 1h Incubación @37°C / 1mg/ml microsomas hepáticos						
Comp. 50 WO 07/020013	28,6	39,2	36	0	0,1	15,58	155,8
Comp. 1							
Comp. 17	0	24,8		0,0 (@30min)	22,41+/-5,7	10,04+/-2,45	0,45
Comp. 8		64,3			0,08 ± 0,08	0,74± 0,03	9,25
Comp. 15		37,8					
Comp. 9		54,8					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de triazol seleccionado del grupo consistente en:

1	Éster etílico del ácido [5-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-[(piridin-3-carbonil)-amino]-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético;
3	[(R)-1-[5-[(R)-1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
4	[(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-feniletíl)-4-(metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
5	[(R)-1-[5-((R)-1-formilamino-2-fenil-etil)-4-(metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
6	N-[(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-hidroxi-acetamida;
7	[(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido (S)-morfolin-2-carboxílico
8	N-[(R)-1-[5-[(R)-1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-amino-2-metil-propionamida
9	2-amino-N-[(R)-1-[5-[(R)-1-formilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxibencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-metil-propionamida
10	N-[(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-amino-2-metil-propionamida
11	[(R)-1-[5-[1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
12	2-amino-N-[(R)-1-[5-((R)-1-formilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-metil-propionamida
13	[(R)-1-[5-((S)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
14	[(R)-1-[5-[1-formilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
17	Éster isobutílico del ácido {(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-[4-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil}-carbámico

y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto como en la reivindicación 1.
3. La composición farmacéutica como en la reivindicación 2, donde el principio activo está presente en una dosis unitaria de 0,001 mg a 100 mg por kg de peso corporal de un paciente.
- 10 4. La composición farmacéutica como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, donde la composición además comprende al menos un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptables.
5. La composición farmacéutica como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde la composición comprende al menos una sustancia además farmacológicamente activa.

6. La composición farmacéutica como en la reivindicación 5, donde la sustancia además farmacológicamente activa es un antagonista del receptor endocanabinoide, preferiblemente un antagonista del receptor CB1, lo más preferiblemente rimonabant, monohidrocloruro de [1H-pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinilo].

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de GHS para su uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas en mamíferos en las que intervienen antagonistas del receptor de GHS,

donde el antagonista del receptor de GHS se selecciona del grupo consistente en

1	Éster etílico del ácido [5-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-[[piridin-3-carbonil]-amino]-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético;
3	[[R)-1-[5-[(R)-1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
4	[[R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-feniletíl)-4-(metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
5	[[R)-1-[5-((R)-1-formilamino-2-fenil-etil)-4-(metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
6	N-[(R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-hidroxi-acetamida;
7	[[R)-1-[5-((R)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido (S)-morfolin-2-carboxílico
8	N-[(R)-1-[5-[(R)-1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-amino-2-metil-propionamida
9	2-amino-N-[(R)-1-[5-[(R)-1-formilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxibencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-metil-propionamida
10	N-[(R)-1-[5-((R)-1-acetil)amino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-amino-2-metil-propionamida
11	[[R)-1-[5-[1-acetilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
12	2-amino-N-[(R)-1-[5-((R)-1-formilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-metil-propionamida
13	[[R)-1-[5-((S)-1-acetilamino-2-fenil-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
14	[[R)-1-[5-[1-formilamino-2-(1H-indol-3-il)-etil]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
17	Éster isobutílico del ácido {(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-[4-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil}-carbámico

10 donde el tratamiento o la profilaxis de afecciones fisiológicas y/o patofisiológicas se selecciona del grupo consistente en trastornos relacionados con el alcohol ; toxicomanía; retraso del crecimiento, caquexia, regulación a corto, medio y/o largo plazo del balance energético; estimulación a corto, medio y/o largo plazo del consumo de alimentos; inhibición a corto, medio y/o largo plazo del consumo de alimentos; consumo de alimentos como recompensa; adipogenia, adiposidad y/u obesidad; ganancia y/o reducción de peso corporal; diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, proliferación de células tumorales; inflamación, efectos inflamatorios, íleo gástrico posoperativo, íleo posoperativo y/o terapia sustitutiva de grelina en combinación con gastrectomía.

15