



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-112090

54. TÍTULO

Líquidos para el Receptor de Melanocortina.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COTD 21/16 NGIK 31/45

71. SOLICITANTE

The Procter y Gamble Company

DOMICILIO

Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de America

74. APODERADO

Simenia Escobar Uribe.

22. BOGOTÁ, D. C.,

202099

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THE PROCTER & GAMBLE
COMPANY

Dirección: One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, Estados
Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Ohio, Estados
Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/11536 Fecha Abril 16, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/093234 A1 Fecha Noviembre 13, 2003

6 TÍTULO (54) LIGANDOS PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 211/16

ABIK 31/445

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

de América

(32) Fecha

Abril 30, 2002

(31). Número de Solicitud

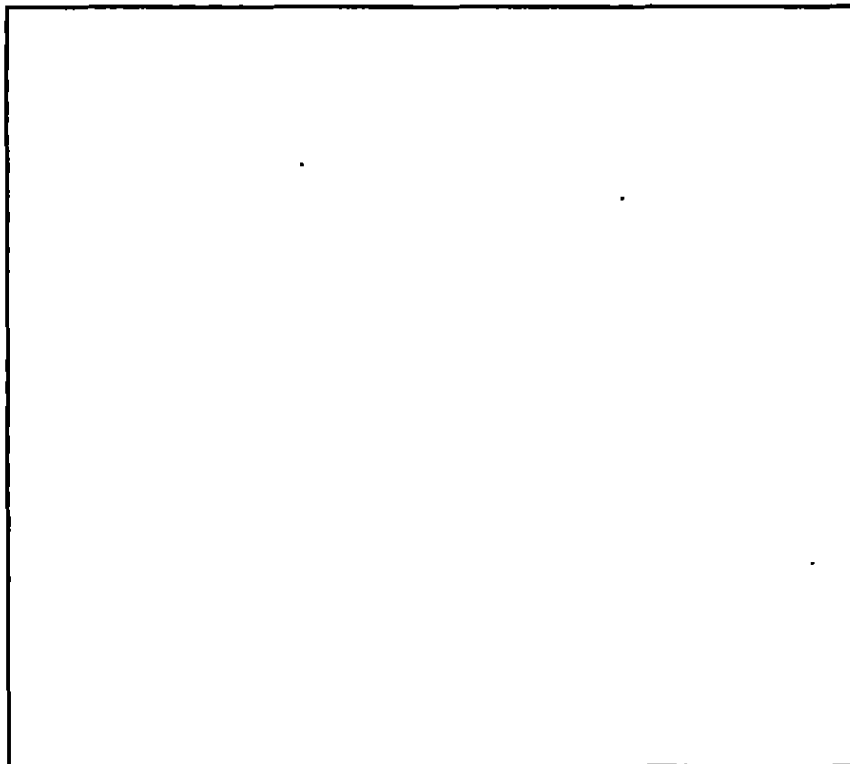
60/376,585

9 Comprobante de pago No. 04 - 78,526

Fecha Octubre 6, 2004

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.698
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 15.698
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2741/PCT

2741

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84112890 00000000 Folios: 178
Fecha (HID): 2004-11-08 16:17:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 78,526
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2004

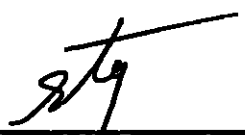
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31333329	06/10/2004	10,888,500.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **EBETINO, Frank, Hallock**
(11249 Acrewood Drive, Cincinnati, Ohio 45249, Estados Unidos de América);
- 2.) **LIU, Xuewei**
(10232 Black Mountain Road, Apt. 91, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América),
- 3.) **SOLINSKY, Mark, Gregory**
(3s 150 Willis Avenue, Cincinnati, Ohio 45208, Estados Unidos de América);
- 4.) **WOS, John, August**
(7231 Welbeck Drive, Maineville, Ohio 45039, Estados Unidos de América);
- 5.) **MUMIN, Rashid, Naeem**
(438 Clinton Spring Avenue, Apt. 1, Cincinnati, Ohio 45217, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**LIGANDOS PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA**".

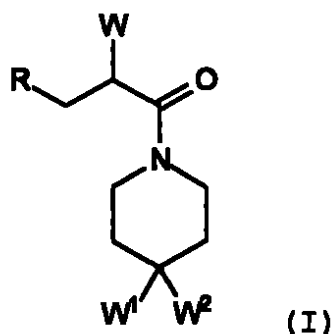
Clase: C07D 211/16


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que comprenden un anillo de piperidina 4-sustituida enlazado con un anillo de hidrocarbilo sustituido o no substituido. Los compuestos, incluyendo las formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen la Fórmula (I):

10



15 en donde, de preferencia, R es arilo sustituido, W es una unidad colgante que tiene la fórmula:



L es una unidad enlazante, Q es de preferencia una unidad hidrocarbilo cíclico; W¹ es de preferencia una unidad carbocíclica y W² es una unidad que comprende un heteroátomo.

LIGANDOS PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con ligandos para el receptor de melanocortina (MC) que tienen un anillo de piperidina 4-sustituido, éstos poseen una actividad mejorada. Estos ligandos preferentemente muestran selectividad por los receptores de MC-3 y/o MC-4 con respecto a otros receptores de melanocortina (en particular con respecto al receptor de MC-1) y son adecuados para usarlos en composiciones farmacéuticas y en métodos de tratamiento.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los péptidos de melanocortina (melanocortinas) son hormonas peptídicas naturales en animales y seres humanos que se ligan a los receptores de MC y los estimulan. La α -MSH (siglas en inglés de "Melanocyte Stimulating Hormone", es decir, hormona estimuladora de melanocitos), β -MSH, γ -MSH, ACTH (siglas en inglés de "Adrenocorticotropic Hormone", es decir, hormona adrenocorticotropa) y sus

fragmentos peptídicos son ejemplos de melanocortinas. A la MSH se le conoce principalmente por su capacidad para regular la pigmentación periférica, mientras que a la ACTH se le conoce por inducir la esteroidoneogénesis. Los péptidos melanocortina también efectúan la mediación en otros efectos fisiológicos diversos. Se ha informado que afectan la motivación, el aprendizaje, la memoria, la conducta, la inflamación, la temperatura corporal, la percepción del dolor, la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, el tono vascular, la natriuresis, la irrigación sanguínea del cerebro, el crecimiento nervioso y su reparación, el desarrollo de la placenta, la síntesis y la liberación de aldosterona, la liberación de tiroxina, la espermatogénesis, el peso ovárico, la secreción de prolactina y FSH, el sangrado uterino en mujeres, la secreción de sebo y feromonas, la actividad sexual, la erección del pene, los niveles de glucosa en la sangre, el crecimiento intrauterino del feto, la conducta motivada por los alimentos, así como otros sucesos relacionados con el parto.

Los dos receptores de MC-4 y MC-3 se han localizado en el hipotálamo, una región del cerebro que se piensa está involucrada en la modulación de la conducta alimentaria. Se ha demostrado que los compuestos que

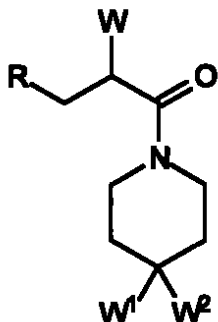
muestran selectividad por los receptores de MC-3/MC-4 alteran la ingesta de alimentos después de la inyección intracerebroventricular y periférica en roedores. De manera específica, se ha mostrado que los agonistas reducen la alimentación, en tanto que se ha mostrado que los antagonistas la han aumentado. Se ha definido el papel de los receptores de MC-4 y MC-3 en el control de la regulación del peso corporal en los mamíferos. Se cree que el receptor de MC-3 influye sobre la eficiencia alimenticia y la distribución de los depósitos energéticos en la grasa, en tanto que el receptor de receptor de MC-4 regula la ingesta de alimentos y posiblemente el gasto energético. De este modo, parece que estos subtipos de receptor reducen el peso corporal por medio de rutas distintas y complementarias. Por ello, los compuestos que estimulan tanto al receptor de MC-3 como al de MC-4 quizá tengan un mayor efecto de pérdida de peso que los que son selectivos ya sea para el receptor de MC-3 o el de MC-4.

Son ampliamente reconocidos los trastornos en el peso corporal, obesidad, la anorexia y la caquexia como cuestiones de salud pública de gran importancia en muchos lugares, de modo que se necesitan compuestos y composiciones farmacéuticas que puedan tratar estos trastornos.

Los solicitantes han descubierto una clase de compuestos que, de manera sorpresiva, tienen una gran afinidad con los subtipos de receptor de MC-4 y/o MC-3 y que normalmente son selectivos de estos receptores de MC con respecto a otros subtipos de receptores de melanocortina, en particular para el subtipo de MC-1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el sorprendente descubrimiento que ciertas piperidinas 4,4-disustituídas son efectivas como ligandos para el receptor de melanocortina. Los compuestos, incluidas todas formas enantioméricas y diastereoméricas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, tienen la fórmula:



en donde R es una unidad hidrocarbilo sustituida o no sustituida seleccionado del grupo formado por:

- a) Anillos carbocíclicos no aromáticos;
- b) anillos carbocíclicos aromáticos;
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos; y
- d) anillos heterocíclicos aromáticos;

5 W es una unidad colgante que tiene la fórmula:

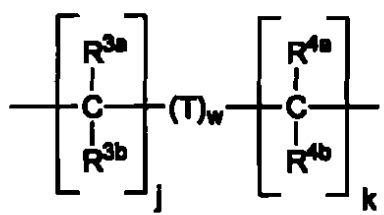


en donde Q es hidrógeno o una unidad sustituida o no sustituida seleccionada de:

- 10 i) Alquilo de C₁-C₂₂ lineal o ramificado;
- ii) alquenilo lineal o ramificado C₂-C₂₂;
- iii) alquinilo lineal o ramificado C₂-C₂₂;
- iv) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- v) anillos carbocíclicos no aromáticos C₃-C₈;
- 15 vi) anillos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₄;
- vii) anillos heterocíclicos no aromáticos C₁-C₇;
- viii) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$;
- xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$; y
- 20 xxi) $-SO_2R^9$;

cada R⁸ es hidrógeno; alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no substituido C₁-C₆; -OH; -SO₂R⁹, y mezclas de éstos; R⁹ es alquilo o fenilo C₁-C₄; el índice m es 0, 1 ó 2;

L es un grupo enlazante que tiene la fórmula:



5 T se selecciona del grupo que consta de:

- i) $-NR^6S(O)_2-$;
- ii) $-S(O)_2NR^6-$; y
- iii) mezclas de éstos;

el índice w es 0 ó 1;

10 R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} cada uno independientemente es:

- i) Hidrógeno;
- ii) alquilo cíclico, lineal y ramificado C_1-C_4 ;
- iii) $-N(R^6)_2$;
- iv) $-NR^6C(Y)R^6$;

15 v) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} pueden tomarse juntos para formar una unidad carbonilo; y
vi) mezclas de los mismos;

Y es $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $=NR^6$, $=NOH$ y mezclas de éstos; el índice j es de 0 a 3; el índice k es de 0 a 3;

20 W^1 es una unidad colgante que tiene la fórmula:



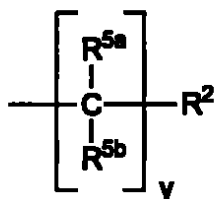
R^1 es:

- i) Hidrógeno;

- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos
sustituídos o no sustituídos C₃-C₈;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos sustituídos
o no sustituídos C₆-C₁₄;
- 5 iv) anillos heterocíclicos no aromáticos
sustituídos o no sustituídos C₁-C₇; o
- v) anillos heterocíclicos aromáticos sustituídos
o no sustituídos C₃-C₁₃;

el índice x es de 0 a 10;

10 W² es una unidad colgante que tiene la fórmula:



15 R² es:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C₃-C₈;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₄;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C₁-
20 C₇;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- vi) -C(Y)R⁶;
- vii) -C(Y)₂R⁶;
- viii) -C(Y)N(R⁶)₂;

12
13

- ix) $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^6\text{N}(\text{R}^6)_2$;
x) $-\text{CN}$;
xi) $-\text{CNO}$;
xii) $-\text{[C}(\text{R}^7)_2\text{]C}(\text{R}^7)_2$;
5 xiii) $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;
xiv) $-\text{NR}^6\text{CN}$;
xv) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{Y})\text{R}^6$;
xvi) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^6)_2$;
xvii) $-\text{NHN}(\text{R}^6)_2$;
10 xviii) $-\text{NHOR}^6$;
xix) $-\text{NCS}$;
xx) $-\text{NO}_2$;
xxi) $-\text{OR}^6$;
xxii) $-\text{OCN}$;
15 xxiii) $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$;
xxiv) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ y mezclas de éstos;
xxv) $-\text{SCN}$;
xxvi) $-\text{SO}_3\text{M}$;
xxvii) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
20 xxviii) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
xxix) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;
xxx) $-\text{[C}(\text{R}^6)_2\text{]}_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{R}^6$;
xxxi) $-\text{[C}(\text{R}^6)_2\text{]}_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$;
xxxii) y mezclas de éstos;

13
14

R^{5a} y R^{5b} son cada uno hidrógeno, o R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar una unidad carbonilo; Y es -O-, -S-, =O, =S, =NR⁶, =NOH y mezclas de éstos; R⁶ es hidrógeno, alquilo cíclico, lineal o ramificado C₁-C₄, alquenilo lineal C₂-C₄,
5 halógeno, -OH, -NO₂, -CN y mezclas de éstos; M es hidrógeno o un catión formador de sal;

el índice y es de 0 a 10.

Estos y otros objetivos, características y ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia
10 ordinaria en el campo técnico a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en la presente se expresan en peso a menos que se especifique de otra manera. Todas las temperaturas se dan en grados
15 Celsius (°C) a menos que se indique de cualquier otra manera.

14
15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con ligandos para el receptor de melanocortina (MC). La clase de péptidos melacortina (MC) efectúa la mediación en una amplia variedad de efectos fisiológicos. Los péptidos sintéticos y los miméticos de péptido, estos últimos también denominados péptidos miméticos, modulan la interacción de los ligandos para MC naturales y tienen grados variables de selectividad y ligamiento. La presente invención está dirigida a ligandos que son selectivos para el receptor de MC-4 o que son selectivos tanto para el receptor de MC-4 como para el de MC-3 al mismo tiempo que minimiza la interacción en los receptores de MC-1, MC-2 y MC-5.

Para fines de la presente invención, el término "hidrocarbilo" se define aquí como cualquier unidad o fracción orgánica constituida por átomos de carbono y átomos de hidrógeno. El término hidrocarbilo abarca los heterociclos que se describen más adelante. Ejemplos de varias unidades de hidrocarbilo no heterocíclico y no sustituido incluyen pentilo, 3-etiloctanilo, 1,3-dimetilfenilo, ciclohexilo, cis-3-hexilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilo y naft-2-ilo.

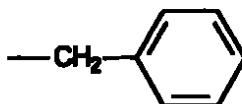
En la definición de "hidrocarbilo" se incluyen los anillos carbocíclicos aromáticos (arilo) y no aromáticos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexano, ciclohexenilo, 5 cicloheptilo, biciclo-[0.1.1]-butilo, biciclo-[0.1.2]-pentilo, biciclo-[0.1.3]-hexilo (tujanilo), biciclo-[0.2.2]-hexilo, biciclo-[0.1.4]-heptilo (caranilo), biciclo-[2.2.1]-heptilo (norboranilo), biciclo-[0.2.4]-octilo (cariofilenilo), espiropentilo, diciclopentanespiranilo, 10 decalinilo, fenilo, bencilo, naftilo, indenilo, 2H-indenilo, azulenilo, fenantrilo, antrilo, fluorenilo, acenaftilenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares.

Además, dentro de la definición de "hidrocarbilo" se incluye el término "heterociclo." El término "heterociclo" 15 incluye anillos heterocíclicos tanto aromáticos como los no aromáticos, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen: pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo, 4H- 20 piranilo, 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H1,2-oxazinilo, 2H1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H1,2-diazepinilo, indenilo, 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, 3H-

indolilo, 1H-indolilo, benzoxazolilo, 2H1-benzopirani-
 5 lo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H1,4-
 benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinoxalinilo,
 furanilo, tiofenilo, benzimidazolilo y similares, cada uno
 de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

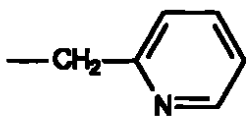
Un ejemplo de una unidad definida por el término
 "alquilenarilo" es una unidad de bencilo que tiene la
 fórmula:

10

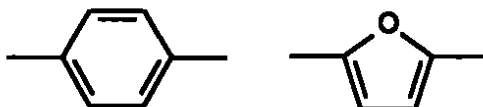


mientras que un ejemplo de una unidad definida por el
 término "alquilenheteroarilo" es una unidad de 2-picolilo
 que tiene la fórmula:

15



Los términos "arileno" y "heteroarileno" se
 refieren a unidades arilo y heteroarilo que pueden servir
 20 como parte de un grupo enlazante, por ejemplo, unidades que
 tienen la fórmula:



que representan una unidad arileno y heteroarileno respectivamente.

El término "sustituido" se usa por toda la especificación. En la presente descripción, el término "sustituido" significa que "abarca fracciones o unidades que pueden reemplazar uno, dos o tres átomos de hidrógeno de una fracción de hidrocarbilo. El término "sustituido" también puede incluir el reemplazo de átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar una nueva fracción o unidad". Por ejemplo, una unidad sustituida que requiera el reemplazo de un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. El reemplazo de dos átomos de hidrógeno por dos átomos de carbono adyacentes incluye el grupo epoxi y similares. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y similares. Una unidad epóxido es un ejemplo de una unidad sustituida que requiere el reemplazo de un átomo de hidrógeno en carbonos adyacentes. En la presente especificación, el término "sustituido" se usa para indicar que una fracción hidrocarbilo, entre otros, anillos aromáticos, cadenas alquílicas, etc., puede tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un sustituyente. Cuando una fracción se describe como "sustituida", pueden estar sustituidos varios

átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido" (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una unidad de "alquilo C₈ sustituido, 3-guanidinopropilo es una unidad de "alquilo C₃ sustituido" y
5 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituido".

Los siguientes son ejemplos no restrictivos de unidades que pueden servir como un reemplazo para los átomos de hidrógeno cuando una unidad hidrocarbilo se describe como
10 "sustituida." Los ejemplos no restrictivos incluyen:

- i) $-[C(R^6)_2]_p(CH=CH)_qR^6$; en donde p tiene un valor de 0 a 12; q de 0 a 12;
- ii) $-C(Y)R^6$;
- iii) $-C(Y)_2R^6$;
- 15 iv) $-C(Y)CH=CH_2$;
- v) $-C(Y)N(R^6)_2$;
- vi) $-C(Y)NR^6N(R^6)_2$;
- vii) $-CN$;
- viii) $-CNO$;
- 20 ix) $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$;
- x) $-N(R^6)_2$;
- xi) $-NR^6CN$;
- xii) $-NR^6C(Y)R^6$;
- xiii) $-NR^6C(Y)N(R^6)_2$;

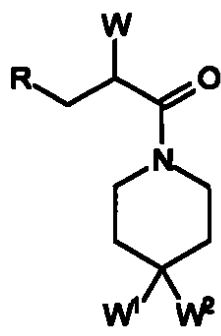
- xiv) $-\text{NHN}(\text{R}^6)_2$;
- xv) $-\text{NHOR}^6$;
- xvi) $-\text{NCS}$;
- xvii) $-\text{NO}_2$;
- 5 xviii) $-\text{OR}^6$;
- xix) $-\text{OCN}$;
- xx) $-\text{OCF}_3, -\text{OCCl}_3, -\text{OCBr}_3$;
- xxi) $-\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}$ y mezclas de éstos;
- xxii) $-\text{SCN}$;
- 10 xxiii) $-\text{SO}_3\text{M}$;
- xxiv) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
- xxv) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- xxvi) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;
- xxvii) $-\text{[C}(\text{R}^7)_2\text{]}_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{R}^6$;
- 15 xxviii) $-\text{[C}(\text{R}^7)_2\text{]}_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$;
- xxix) y mezclas de éstos;

en donde R^6 es hidrógeno, alquilo cíclico, lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y mezclas de éstos; R^7 es hidrógeno o halógeno y mezclas de éstos; M es 20 hidrógeno o un catión formador de sal; Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^6$, $=\text{NOH}$ y mezclas de éstos. Los cationes formadores de sales incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y lo similar. Los ejemplos no limitantes de una

unidad alquilenarilo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-fenilpropilo.

Los compuestos de la presente invención incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que
5 tienen el andamio nuclear representado por la fórmula:

10



en donde R es una unidad hidrocarbilo sustituida o no sustituida seleccionado del grupo formado por:

15

- a) Anillos carbocíclicos no aromáticos;
- b) anillos carbocíclicos aromáticos;
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos;
- d) anillos heterocíclicos aromáticos.

Un primer aspecto de las unidades R se relaciona con las unidades arilo sustituido o no sustituido, en donde las
20 unidades R son naftalen-2-ilmetilo, naftilo, bencilo y fenilo sustituido o no sustituido.

Una primera iteración de este aspecto abarca las unidades R que se seleccionan del grupo formado por fenilo,

4-fluorofenilo 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo y 4-metilfenilo. El 4-clorofenilo es un ejemplo de este aspecto que es en particular eficaz para mejorar la actividad de MC-4, en especial cuando está combinado con unidades W^1 que
5 comprendan un anillo carbocíclico, por ejemplo, ciclohexilo.

Una segunda iteración de este aspecto abarca las unidades R que se seleccionan del grupo formado por 1-naftilo, 2-naftilo, naftalen-1-ilmetilo, naftalen-2-ilmetilo y 1-hidroxinaftalen-2-ilmetilo.

10 Un segundo aspecto de las unidades R se relaciona con unidades heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde las unidades R comprenden tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo y quinolinilo sustituido o no sustituido.

15 Una primera iteración de este aspecto abarca las unidades R que son 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo.

Una segunda iteración de este aspecto abarca las unidades R que son 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo.
20

Otro aspecto de R se relaciona con anillos fenilo que comprenden una unidad alquilo C_1-C_4 , cuyos ejemplos no restrictivos incluyen 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, así

22
23

como anillos alquilo mezclados, *inter alia*, 2-metil-4-isopropilo.

Aún todavía otro aspecto de R se relaciona con anillos heteroarilo sustituido o no substituido seleccionado del grupo formado por tiofenilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo y piridinilo.

W es una unidad colgante que tiene la fórmula:



en donde Q es hidrógeno o una unidad sustituida o no sustituida seleccionada de:

- i) Alquilo lineal o ramificado C_1-C_{22} ;
- ii) alquenilo lineal o ramificado C_2-C_{22} ;
- iii) alquinilo lineal o ramificado C_2-C_{22} ;
- 15 iv) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;
- v) anillos carbocíclicos no aromáticos C_3-C_8 ;
- vi) anillos carbocíclicos aromáticos C_6-C_{14} ;
- vii) anillos heterocíclicos no aromáticos C_1-C_7 ;
- viii) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;
- 20 xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$;
- xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$; y
- xxi) $-SO_2R^9$;

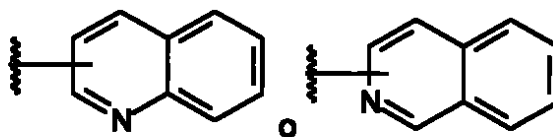
cada R^8 es hidrógeno; alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no substituido C_1-C_6 ; $-OH$; $-SO_2R^9$ y mezclas de

éstos; R^9 es alquilo o fenilo sustituido o no sustituido C_1-C_4 ; el índice m es 0, 1 ó 2. Una iteración R^9 se relaciona con unidades seleccionadas del grupo formado por: metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. Otra iteración incluye
5 haloalquilo, *inter alia*, trifluorometilo.

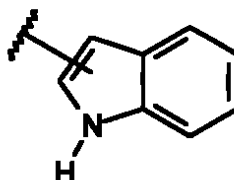
Habitualmente el número de anillos que comprende Q son de 1 a 3. Los aspectos descritos en este documento incluyen los anillos monocíclicos sustituidos o no sustituidos, *inter alia*, piperidina, pirazina, pirrolidina,
10 imidazol y lo similar, así como las unidades de anillo fusionado, *inter alia*, quinolina, isoquinolina, indol y lo similar. Los ejemplos de diversos aspectos de Q se describen aún más en este documento más adelante. Todas las unidades que comprenden Q pueden sustituirse o no por las unidades
15 antes descritas en esta descripción.

El primer aspecto de las unidades Q se relaciona con unidades heterocíclicas de anillo fusionado sustituidas o no sustituidas que comprenden de 5 a 12 átomos de carbono.

20 Una iteración del primer aspecto de las unidades Q se relaciona con heterociclos de anillo fusionado sustituidos o no sustituidos que comprenden un átomo de nitrógeno, una primera modalidad la cual se relaciona con anillos de quinolina o isoquinolina que tienen la fórmula:

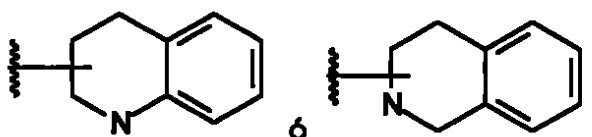


5 una segunda modalidad se relaciona con unidades que tienen la fórmula:



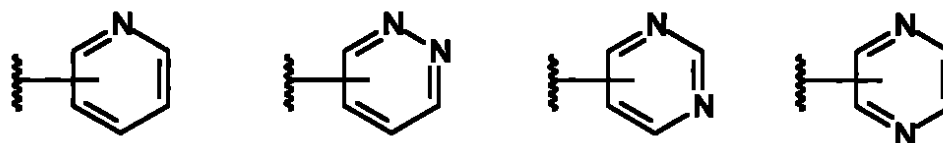
10

y una tercera modalidad se relaciona con anillos de tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina que tienen la fórmula:



15

El segundo aspecto de la presente invención del mismo modo se relaciona con las unidades Q que comprendan
20 anillos de seis miembros que contengan algún átomo de nitrógeno que pueden además, opcionalmente, comprender un segundo heteroátomo de nitrógeno u otro heteroátomo, por ejemplo, los anillos heteroarilo que tienen las fórmulas:

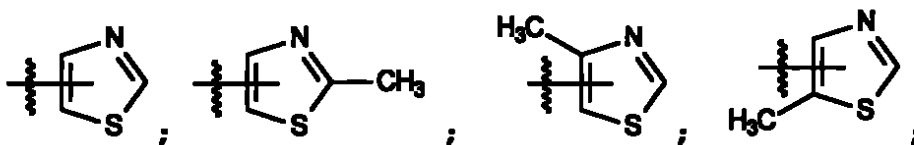


5 Otras unidades incluidas en este aspecto incluyen:
morfolinilo, piperidinilo, triazinilo y lo similar.

El tercer aspecto de las unidades Q de la presente
invención se relaciona con heterociclos que contienen anillo
de 5 miembros que contenga algún átomo de nitrógeno. Una
10 primera iteración del tercer aspecto de la unidad Q se
relaciona con heterociclos seleccionados del grupo formado
por:

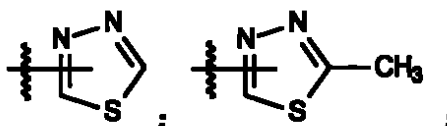
i) Tiazolilo, 2-metiltiazolilo, 4-metiltiazolilo,
5-metiltiazolilo que tiene la fórmula:

15

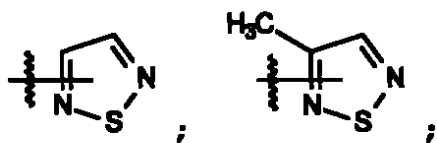


ii) 1,3,4-tiadiazolilo, 2-metil-1,3,4-
tiadiazolilo que tienen la fórmula:

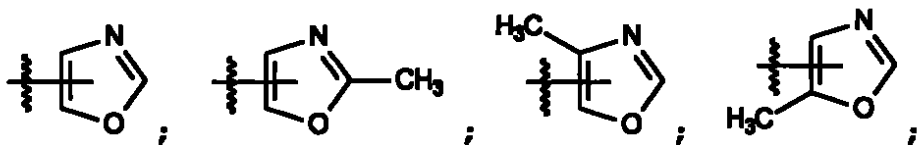
20



iii) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-1,2,5-
tiadiazolilo que tienen la fórmula:

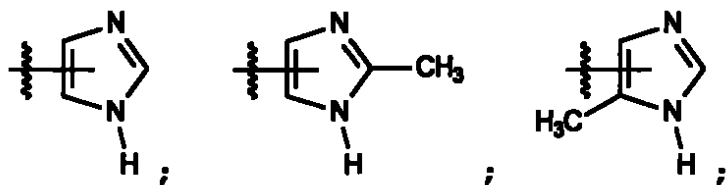


iv) oxazolilo, 2-metiloxazolilo, 4-metiloxazolilo, 5-metiloxazolilo que tienen la fórmula:



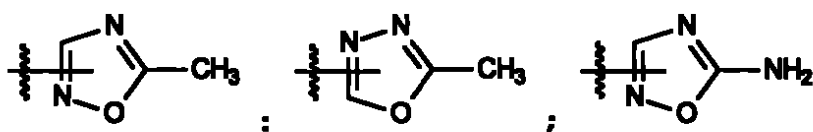
10

v) imidazolilo, 2-metilimidazolilo, 5-metilimidazolilo que tiene la fórmula:



15

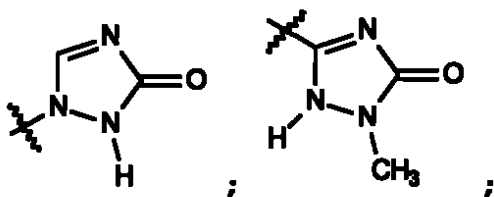
vi) 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazolilo que tienen la fórmula:



20

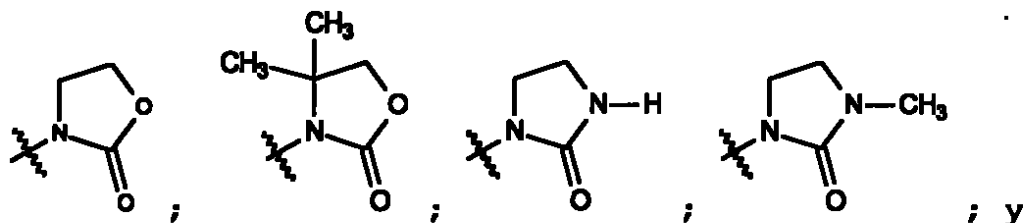
vii) 1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-1-ilo, 2-
metil-1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-5-ilo que
tienen la fórmula:

5



viii) oxazolidin-2-ona-3-ilo; 4,4-
dimetiloxazolidin-2-ona-3-ilo; imidazolidin-2-
ona-1-ilo; 1-metilimidazolidin-2-ona-1-ilo que
tienen la fórmula:

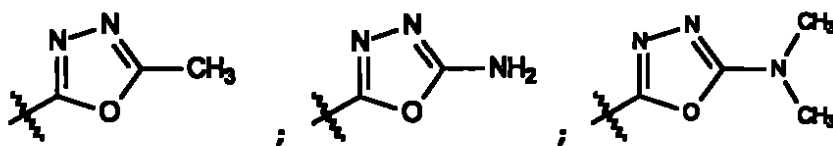
10



15

ix) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-amino-1,3,4-
oxadiazolilo, 2-(N,N-dimetilamino) -1,3,4-
oxadiazolilo que tienen la fórmula:

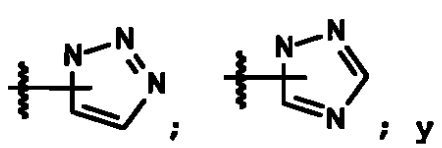
20



Una segunda iteración de este aspecto se relaciona con las unidades R^2 que se seleccionan del grupo formado por:

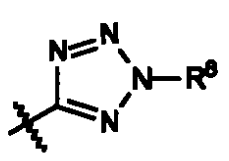
i) Triazoles que tienen la fórmula:

5



ii) tetrazol que tiene la fórmula:

10



Todavía otro aspecto de Q se relaciona con las unidades que tienen la fórmula:

15

i) $-(CH_2)_mCO_2R^8$; o

i) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$;

cada R^8 es hidrógeno; alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no sustituido C_1-C_6 ; $-OH$; $-SO_2R^9$ y mezclas de éstos; R^9 es alquilo o fenilo C_1-C_4 ; el índice m es 0, 1 ó 2.

20

Una primera iteración de este aspecto se relaciona con las unidades Q que son ácidos carboxílicos.

Una segunda iteración de este aspecto se relaciona con las unidades Q que son amidas, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen:

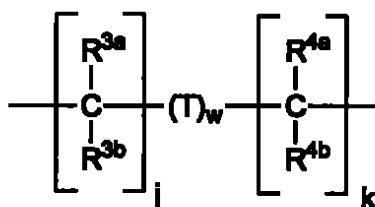
- 5
- i) $C(O)NHCH_3$;
 - ii) $-C(O)NHCH_2CH_3$;
 - ii) $-C(O)NHCH(CH_3)_2$;
 - iv) $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$;
 - v) $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$;
 - vi) $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$;
 - vii) $-C(O)NH_2$;
 - viii) $-C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$;
 - xix) $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$; y
 - 10 xx) $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$.

Una tercera iteración de este aspecto se relaciona con las unidades Q que son alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no sustituido C_1-C_6 ; cuyos ejemplos no restrictivos incluyen:

- 15
- i) $-C(O)NHCH_2COH(CH_3)_2$;
 - ii) $-C(O)NHCH_2CNH_2(CH_3)_2$;
 - ii) $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)NH_2$; y
 - iv) $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)OH$;

L es un grupo enlazante que tiene la fórmula:

20



30
3)

en donde T se selecciona del grupo formado por:

- i) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2-$;
- ii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6-$; y
- iii) mezclas de éstos.

5 El índice w es 0 ó 1.

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} cada uno independientemente es:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo cíclico, lineal y ramificado C_1-C_4 ,
- iii) $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- 10 iv) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{Y})\text{R}^6$;
- v) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} pueden tomarse juntos para formar una unidad carbonilo; y
- vi) mezclas de los mismos;

Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^6$, $=\text{NOH}$ y mezclas de éstos. R^6 es
15 hidrógeno, alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no sustituido C_1-C_4 , halógeno, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y mezclas de éstos;

El índice j es de 0 a 3 y el índice k es de 0 a 3.

Un primer aspecto de L se relaciona con grupos
20 enlazantes, en donde el índice w es igual a 0 y los índices j y k son cada uno igual a 1. Este aspecto se relaciona con las unidades R^{3a} y R^{3b} , y R^{4a} y R^{4b} independientemente seleccionadas de:

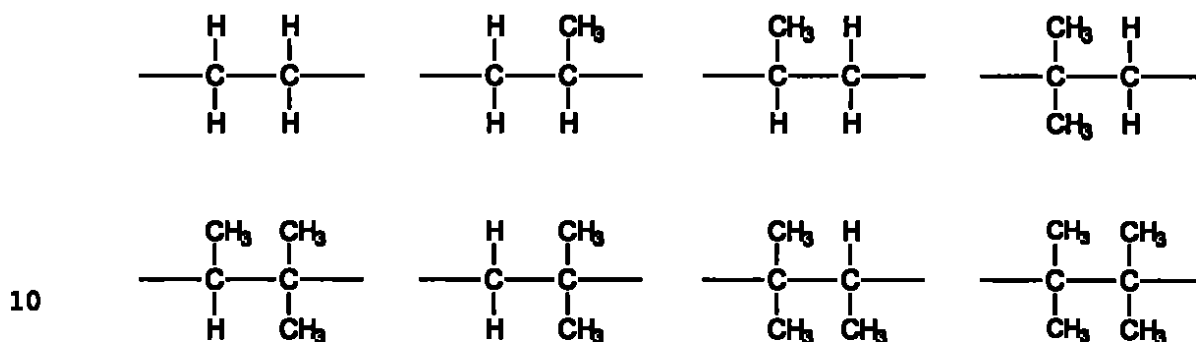
- i) Hidrógeno;

ii) metilo; y

iii) mezclas de éstos;

en donde las iteraciones de este aspecto se relacionan con los grupos enlazantes que son unidades alquilenos, cuyos

5 ejemplos no restrictivos tienen la fórmula:



Otro aspecto de los grupos enlazantes se relaciona con unidades que comprenden por lo menos una unidad que tiene la fórmula:

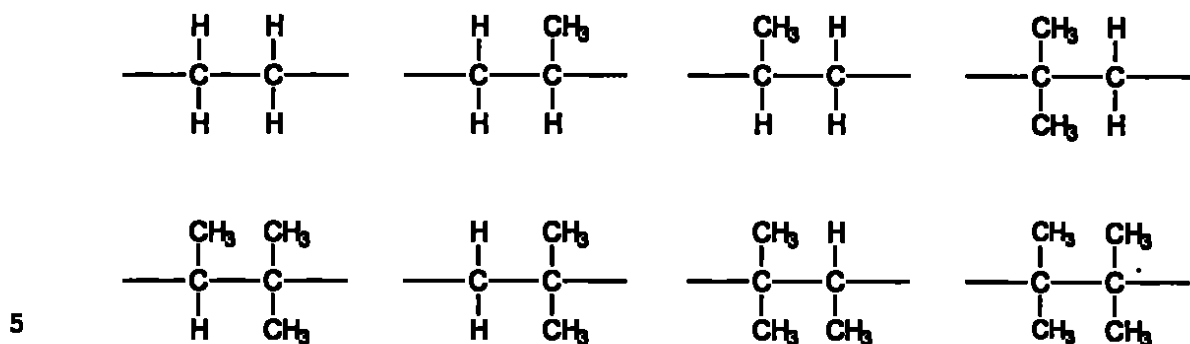
15 i) $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;

ii) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{Y})\text{R}^6$; o

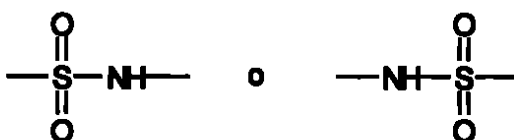
iii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} pueden tomarse juntos para formar una unidad carbonilo; y;

cuyos ejemplos no restrictivos de las iteraciones tienen la

20 fórmula:



Otro aspecto de las unidades enlazantes se relaciona con las unidades L que comprenden unidades en las que los índices j y k son cada una igual a 0, el índice w es 1 y T es una unidad que tiene la fórmula:



estas unidades están relacionadas con la Categoría I de compuestos de conformidad con la presente invención.

W^1 es una unidad colgante que tiene la fórmula:



R^1 es:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos C_3-C_8 ;

- iii) anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos
o no sustituidos C₆-C₁₄;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos
sustituidos o no sustituidos C₁-C₇; o
- 5 v) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos
o no sustituidos C₃-C₁₃;

el índice x es de 0 a 10.

El primer aspecto de W¹ se relaciona con unidades
que tienen la fórmula:

10



en donde el índice x es 0. La primera modalidad de este
aspecto se relaciona con las unidades R¹ que son anillos
carbocíclicos sustituidos o no sustituidos seleccionados
15 del grupo formado por: ciclopropilo, ciclopentilo,
ciclohexilo, 2-metilenciclopentilo y cicloheptilo.

Un segunda modalidad de este aspecto se relaciona
con las unidades R¹ que son anillos heterocíclicos
aromáticos o no aromáticos seleccionados del grupo formado
20 por: tiofen-2-ilo, piperidin-4-ilo, piridin-2-ilo y
morfolin-4-ilo.

El segundo aspecto de W¹ se relaciona con unidades
que tienen la fórmula:

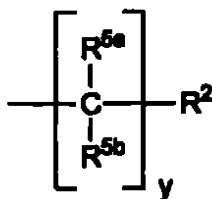


en donde el índice x es 1. La primera modalidad de este aspecto se relaciona con las unidades R^1 que son anillos carbocíclicos sustituidos o no substituidos seleccionados del grupo formado por: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilenciclopentilo y cicloheptilo.

Una segunda modalidad de este aspecto se relaciona con las unidades R^1 que son anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos seleccionados del grupo formado por: tiofen-2-ilo, piperidin-4-ilo, piridin-2-ilo y morfolin-4-ilo.

W^2 es una unidad colgante que tiene la fórmula:

15



R^2 es:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C_3-C_8 ;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C_6-C_{14} ;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C_1-C_7 ;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;

- | | | |
|----|---------|--|
| | vi) | $-C(Y)R^6;$ |
| | vii) | $-C(Y)_2R^6;$ |
| | viii) | $-C(Y)N(R^6)_2;$ |
| | ix) | $-C(Y)NR^6N(R^6)_2;$ |
| 5 | x) | $-CN;$ |
| | xi) | $-CNO;$ |
| | xii) | $-[C(R^7)_2]C(R^7)_2;$ |
| | xiii) | $-N(R^6)_2;$ |
| | xiv) | $-NR^6CN;$ |
| 10 | xv) | $-NR^6C(Y)R^6;$ |
| | xvi) | $-NR^6C(Y)N(R^6)_2;$ |
| | xvii) | $-NHN(R^6)_2;$ |
| | xviii) | $-NHOR^6;$ |
| | xix) | $-NCS;$ |
| 15 | xx) | $-NO_2;$ |
| | xxi) | $-OR^6;$ |
| | xxii) | $-OCN;$ |
| | xxiii) | $-OCF_3, -OCCl_3, -OCBr_3;$ |
| | xxiv) | $-F, -Cl, -Br, -I$ y mezclas de éstos; |
| 20 | xxv) | $-SCN;$ |
| | xxvi) | $-SO_3M;$ |
| | xxvii) | $-OSO_3M;$ |
| | xxviii) | $-SO_2N(R^6)_2;$ |
| | xxix) | $-SO_2R^6;$ |

xxx) $-[C(R^6)_2]_n P(O)(OR^6)R^6;$

xxxi) $-[C(R^6)_2]_n P(O)(OR^6)_2;$

xxxii) y mezclas de éstos;

5 cada par de R^{5a} y R^{5b} son ya sea ambos hidrógeno, por ello
forman una unidad metileno $-(CH_2)-$, o R^{5a} y R^{5b} se toman
juntas para formar una unidad carbonilo; Y es igual como se
ha mencionado; R^6 es hidrógeno, alquilo cíclico, lineal o
ramificado C_1-C_4 , alquenilo lineal C_2-C_4 , halógeno, $-OH$, $-$
 NO_2 , $-CN$ y mezclas de éstos; M es hidrógeno o un catión
10 formador de sal.

El índice y es de 0 a 10.

Un aspecto de la presente invención se relaciona
con las unidades W^2 que son ésteres de alquilo o alquenilo
(hidrocarbilo inferior) de cadena corta, R^2 tiene la
15 fórmula:



en una iteración R^6 es alquilo o alquenilo cíclico, lineal o
ramificado C_1-C_4 . Los ejemplos no restrictivos incluyen: -
20 $C(O)OCH_3$; $-C(O)OCH_2CH_3$; $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$; $-C(O)OCH(CH_3)_2$; -
 $C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$; $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)OCH_2CH=CHCH_3$; -
 $C(O)OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)OCH_2C(CH_3)_3$ y lo similar.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con las unidades R^2 que son amidas sustituidas o no sustituidas de cadena corta que tiene la fórmula:



5

en una iteración R^6 es alquilo o alquenilo cíclico, lineal o ramificado C_1-C_4 . Los ejemplos no restrictivos incluyen; -
 $C(O)NHCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_3$; $-C(O)NHCH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$; -
 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$; $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)NH_2$; -
10 $C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$; -
 $C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2OH$; $-NHC(O)CH_3$; $-NHC(O)CH_2CH_3$;
 $-NHC(O)CH_2CH_2CH_3$ y lo similar.

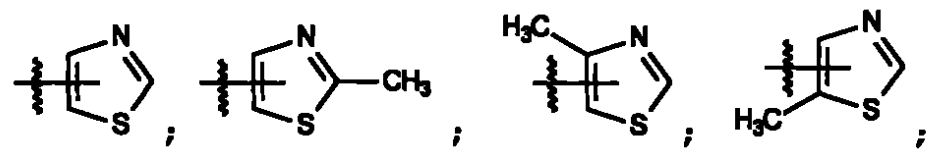
Otro aspecto de la presente invención que del mismo modo se relaciona con las unidades W^2 abarca las
15 unidades que tienen la fórmula:



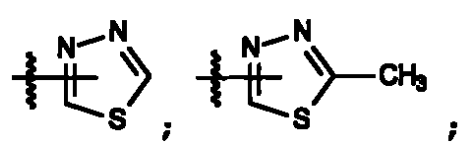
en donde el índice y es de 1 a 3.

Una primera iteración de este aspecto se relaciona
20 con las unidades R^2 que son heterociclos seleccionados del grupo formado por:

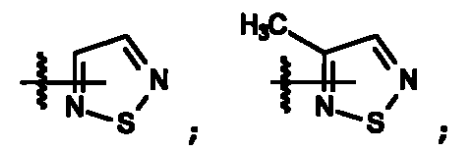
- i) tiazolilo, 2-metiltiazolilo, 4-metiltiazolilo, 5-metiltiazolilo que tiene la fórmula:



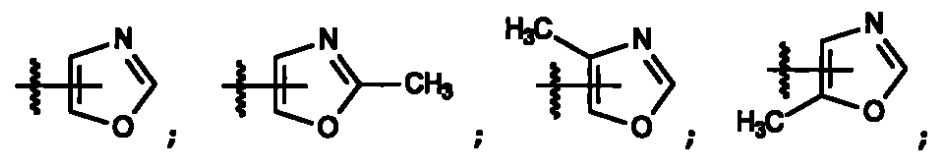
ii) 1,3,4-tiadiazolilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazolilo que tienen la fórmula:



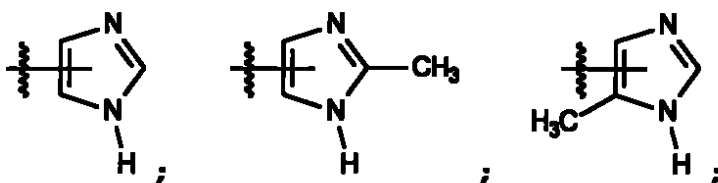
iii) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolilo que tienen la fórmula:



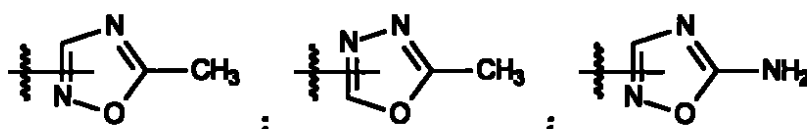
iv) oxazolilo, 2-metiloxazolilo, 4-metiloxazolilo, 5-metiloxazolilo que tienen la fórmula:



v) imidazolilo, 2-metilimidazolilo, 5-metilimidazolilo que tiene la fórmula:

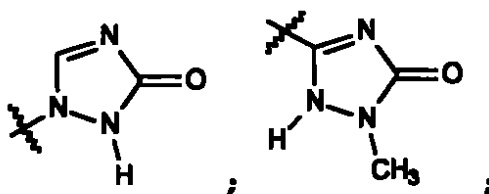


5 vi) 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazolilo que tienen la fórmula:



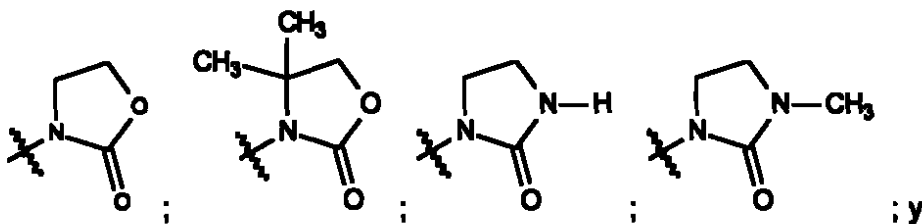
10

vii) 1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-1-ilo, 2-metil-1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-5-ilo que tienen la fórmula:



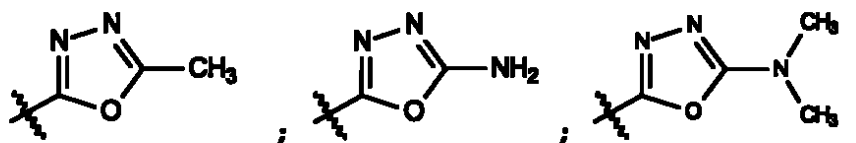
15

viii) oxazolidin-2-ona-3-ilo; 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona-3-ilo; imidazolidin-2-ona-1-ilo; 1-metilimidazolidin-2-ona-1-ilo que tienen la fórmula:



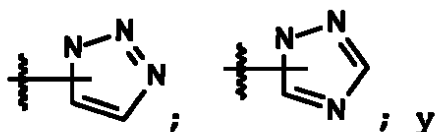
20

ix) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazolilo, 2-(N,N-dimetilamino)-1,3,4-oxadiazolilo que tienen la fórmula:

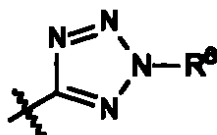


Una segunda iteración de este aspecto se relaciona con las unidades R^2 que se seleccionan del grupo formado por:

i) Triazoles que tienen la fórmula:

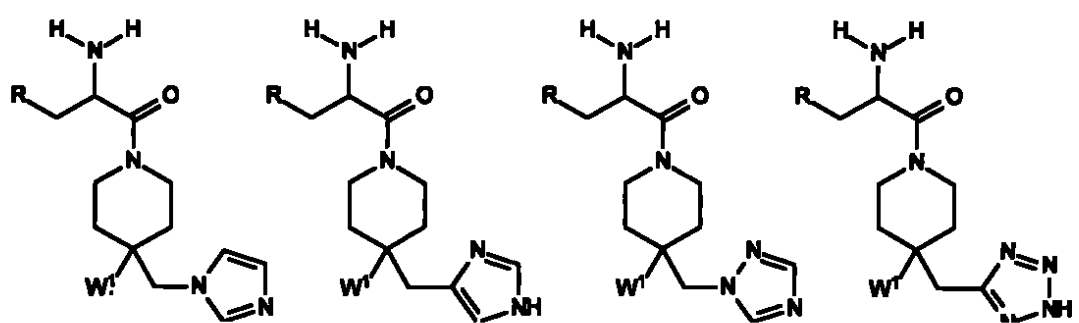


ii) tetrazol que tiene la fórmula:



Los ejemplos no restrictivos de andamios que comprenden los heterociclos de este aspecto incluyen:

42



5

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con las unidades W^2 que tienen la fórmula:



el índice y es 1, 2 ó 3, y R^2 se selecciona del grupo formado por:

- a) $-C(O)N(R^7)_2$;
- b) $-C(O)NR^7N(R^7)_2$;
- c) $-NR^7C(O)N(R^7)_2$; y
- d) $-NR^7C(=NR^7)N(R^7)_2$;

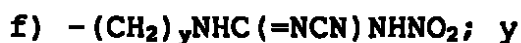
15

R^4 es hidrógeno, metilo y radio; R^7 es hidrógeno, metilo, $-NO_2$, $-CN$ y mezclas de éstos.

Los ejemplos no restrictivos de las unidades W^2 que comprenden este aspecto tienen la fórmula:

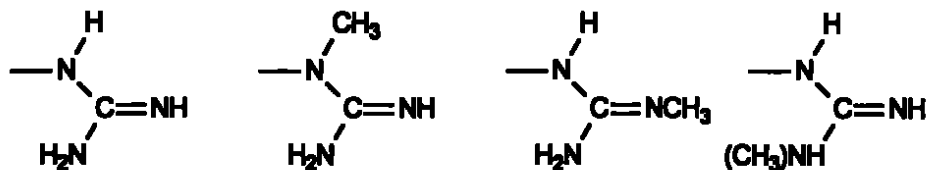
- a) $-(CH_2)_yNHC(O)NH_2$;
- b) $-(CH_2)_yNHC(=NH)NH_2$;
- c) $-(CH_2)_yNHC(=NCH_3)NHCN$;
- d) $-(CH_2)_yNHC(=NNO_2)NHCN$;
- e) $-(CH_2)_yNHC(=NCH_3)NHNO_2$;

20

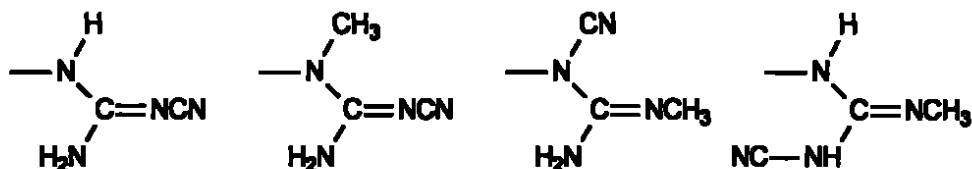


en donde y es 1, 2 ó 3. Una primera iteración incluye las unidades W^2 , en donde y es igual a 3 y R^2 tiene la fórmula:

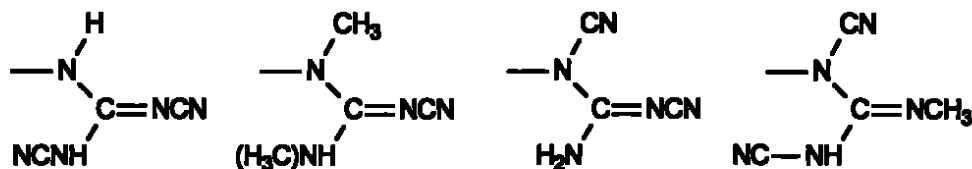
5



10



15



Un aspecto adicional de R^2 incluye heterociclos de anillo de 6 miembros sustituidos o no substituidos seleccionados del grupo formado por: piranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, triazinilo, 1,4-ditianilo y tiomorfolinilo.

8.8 moles) adicional y se continuó con la hidrogenación a una presión de 40 psig (275.8 kPa) durante 6 horas adicionales. La solución de reacción se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró a vacío para
5 obtener un residuo que se dividió entre NaHCO₃ saturado y cloruro de metileno. Se retiró la fase orgánica y la fase acuosa se lavó varias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas, se combinaron, secaron y concentraron a vacío para obtener el producto deseado en un rendimiento
10 aproximadamente cuantitativo como un sólido ceroso. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.90-1.45 (m, 6H), 1.25-1.32 (t, 3H), 1.55-1.85 (m, 7H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.10 (ancho s, 1H); MS (ESI) m/z 240, (M+H⁺).

15 **Preparación de (4-ciclohexipiperidin-4-il)-metanol (2):** A una solución fría (-5 °C) de hidruro de litio y aluminio (900 mL, 0.90 moles, solución al 1.0M en THF) se agregó tetrahidrofurano (2000 mL) éster etílico del 4-ciclohexil-piperidin-4-carboxílico, 1, (59.5 g, 249 moles).
20 La solución resultante se agitó a una temperatura de entre -5 °C y +3 °C durante 1 hora y después se le dejó calentarse a la temperatura ambiente y se agitó durante sesenta y seis horas adicionales. La reacción entonces se volvió a enfriar a 0 °C y se extinguió con sumo cuidado con cloruro de amonio

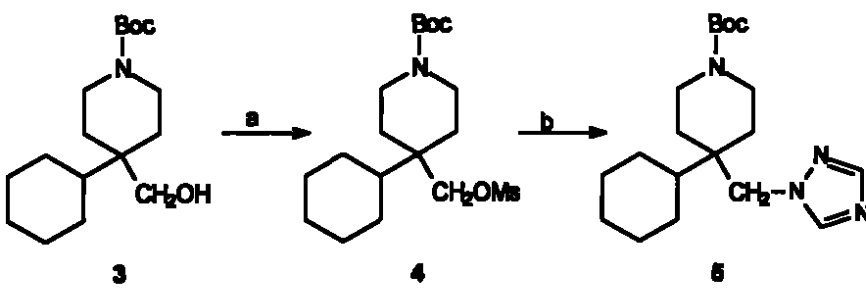
saturado (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se agregó acetato de etilo:metanol:triethylamina a una proporción de 87:10:3 (500 mL). La suspensión entonces se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos y se filtró a través de una almohadilla de celita. Los sólidos se volvieron a suspender en una solución de THF:EtOAc en una proporción de 1:1 (2000 mL), se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y la suspensión se filtró de nuevo a través de una almohadilla de celita. Los filtrados se combinaron y concentraron *in vacuo* para obtener 53.6 g de una mezcla del compuesto deseado y de 4-ciclohexil-piperidin-4-carbaldehído. La mezcla sin refinar se usó directamente sin otra purificación.

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico (3): Se agregó bicarbonato di-*tert*-butilo (79 g, 362 moles) a una solución agitada de (4-ciclohexil-piperidin-4-il)-metanol, 2, (53.6 g) y triethylamina (180 mL) en MeOH (1600 mL) a 0 °C. La solución resultante se le dejó calentarse a la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. La solución se concentró *in vacuo* y purificó vía cromatografía eluyente con EtOAc/hexano 3:2, para obtener 35.8 g (48 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.32 (m, 5H), 1.35-1.60 (m, 14H),

1.65-1.88 (m, 5H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 2H); MS (ESI) m/z 298, (M+H⁺).

A partir del compuesto intermediario 3, se pueden obtener una serie de otros precursores útiles en la preparación de los ligandos para el receptor de melanocortina. El mesilato 4 se puede usar para introducir una gama de sustituidas en la posición 4, por ejemplo, triazol 5:

10

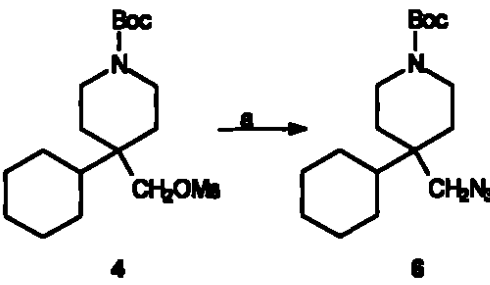


15

Reactivos y condiciones: (a) MsCl, Et₃N; (b) triazol sódico, DMF

o azida 6 que se puede usar para introducir una variedad de grupos funcionales, tal como se describe más adelante en este documento.

20



Reactivos y condiciones: (a) NaN_3 , DMF

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-metanosulfoniloximetilpiperidin-1-carboxílico

5 (4): Se agregó cloruro de metanosulfonilo (1.8 mL, 23.0 moles) a una solución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico, 3, (3.42 g, 11.48 moles) y trietilamina (4.8 mL, 2.8 moles) en diclorometano (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces
10 se le dejó calentarse a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano (50 mL). Las fase orgánicas se combinaron, filtraron y concentraron al vacío para obtener
15 el producto deseado en un rendimiento cuantitativo. Se usó el material para la siguiente etapa sin necesidad de alguna purificación.

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-

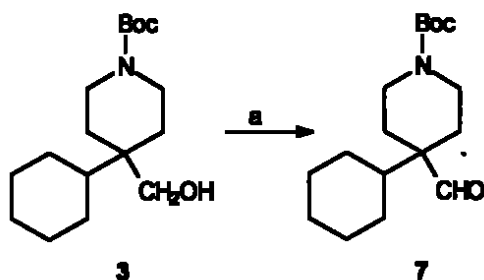
20 **carboxílico (5):** A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-metanosulfoniloximetil-piperidin-1-carboxílico (39 g, 103.8 moles) en N,N-dimetilformamida (200 mL) se agregó triazol sódico (38 g, 415.2 moles). La solución resultante se calentó a 100°C durante 24 horas y

44

después se enfrió a la temperatura ambiente. Se retiró el
solvente bajo presión reducida y se purificó el producto sin
refinar con sílice (80:20 EtOAc:hexano) para obtener 28.7g
(79.7 % de rendimiento) del compuesto deseado como un sólido
5 incoloro. ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.95-1.90 (m, 15H), 1.46 (s, 9H),
3.45-3.55 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).
MS (ESI) m/z 349, ($\text{M}+\text{H}^+$), 371($\text{M}+\text{Na}^+$)

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-
ciclohexil-4-azidometilpiperidin-1-carboxílico (6): A una
10 solución de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-
metanosulfoniloximetil-piperidin-1-carboxílico, 4, (2.42 g,
6.73 moles) en DMF (25 mL) se agregó azida sódica (1.32 g,
20.2 moles) y la mezcla se calentó y agitó a 100 °C durante
la noche. La reacción se enfrió y después se extinguió con
15 agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (30 mL),
secó, filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto
sin refinar como un aceite café que se purificó vía
cromatografía eluyente con sílice en gel con hexano/EtOAc a
una proporción de 3:1 para obtener el producto deseado con
20 un 76 % de rendimiento (1.91 g) como un aceite incoloro.

El aldehído intermediario 7 se puede usar para
preparar varias unidades W^2 .



5

Reactivos y condiciones: (a) $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{NRuO}_4$; N-óxido de 4-metilmorfolina; tamices moleculares de 3 Å; t_a , 1 hr.

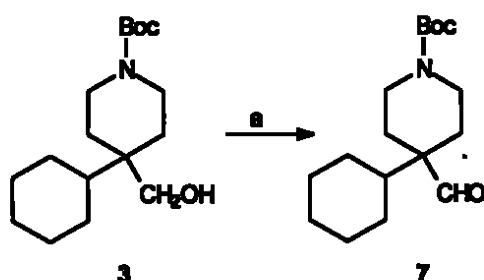
Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-

10 **ciclohexil-4-formil-piperidin-1-carboxílico (7):** A una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico, 3, (1.0 g, 3.36 moles), N-óxido de 4-metilmorfolina (0.54 g, 4.64 moles) tamices moleculares (0.5 g) en cloruro de metileno (20 mL)

15 bajo una atmósfera de argón se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (35.5 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 1 hora, después de haber filtrado la solución a través de una almohadilla de sílice y retirado el solvente *in vacuo*, para obtener el

20 producto deseado como un aceite incoloro, que se usó sin alguna otra purificación. MS (ESI) m/z 318, $(M+\text{Na}^+)$.

Los siguientes son ejemplos no restrictivos de los grupos funcionales y precursores de grupos funcionales que pueden prepararse a partir del aldehído 7.



5

Reactivos y condiciones: (a) $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{NRuO}_4$; N-óxido de 4-metilmorfolina; tamices moleculares de 3 Å; t_a , 1 hr.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-

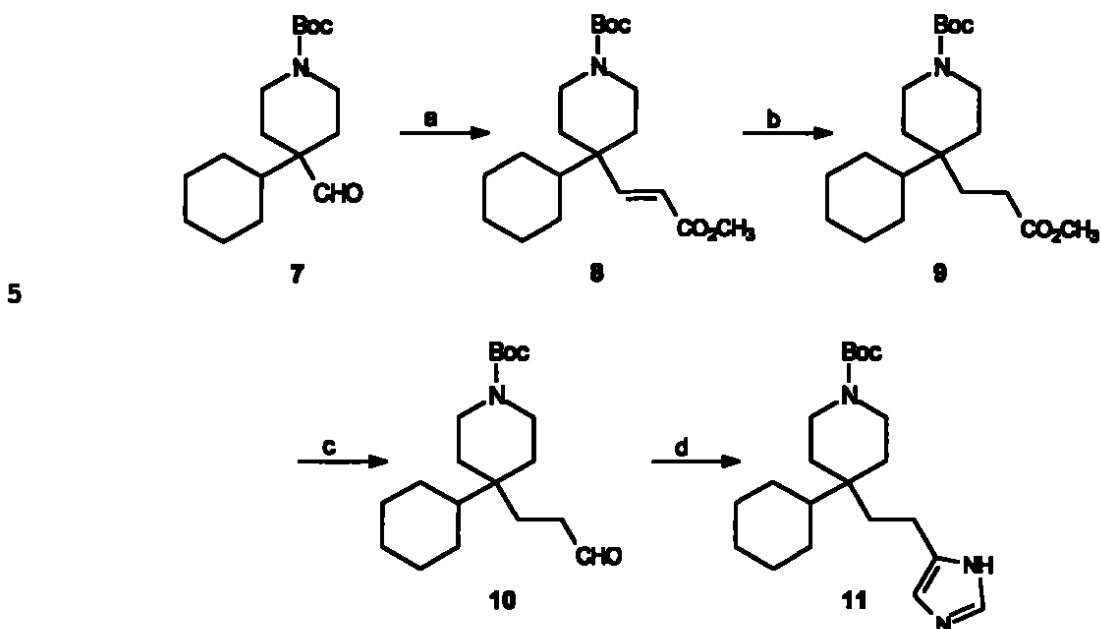
10 **ciclohexil-4-formil-piperidin-1-carboxílico (7):** A una mezcla de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico, 3, (1.0 g, 3.36 moles), N-óxido de 4-metilmorfolina (0.54 g, 4.64 moles) tamices moleculares (0.5 g) en cloruro de metileno (20 mL)

15 bajo una atmósfera de argón se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (35.5 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 1 hora, después de haber filtrado la solución a través de una almohadilla de sílice y retirado el solvente *in vacuo*, para obtener el

20 producto deseado como un aceite incoloro, que se usó sin alguna otra purificación. MS (ESI) m/z 318, $(M+\text{Na}^+)$.

Los siguientes son ejemplos no restrictivos de los grupos funcionales y precursores de grupos funcionales que pueden prepararse a partir del aldehído 7.

50
51



10

Reactivos y condiciones: (a) $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, DBU, CH_3CN ; ta, 1 hr. (b) H_2 :Pd/C, MeOH; ta, 2 hr. (c) DIBAL, CH_2Cl_2 ; ta, 40 min. (d) TosMIC, NaCN, EtOH; ta, 3 hr.

15

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxycarbonil-vinil)-piperidin-1-carboxílico (8): A una solución de fosfonoacetato de trimetilo (1.41 ml, 8.72 moles), cloruro de litio (477 mg, 11.3 moles) y 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-7-eno (DBU) (1.55 ml, 11.3 moles) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se agregó éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-formil-piperidin-1-carboxílico, 7, (2.58 mg, 8.72 moles) bajo una atmósfera de argón a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una hora y después se retiró el solvente bajo

20

presión reducida. El producto sin refinar se purificó con sílice (cloruro de metileno:metanol = 15:1, R_f = 0.78) para obtener 2.64 g (86 % de rendimiento) del compuesto deseado.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxicarbonil-etil)-piperidin-1-carboxílico (9): A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxicarbonil-vinil)-piperidin-1-carboxílico, **8**, (2.64 g, 7.5 moles) en metanol (30 ml) se agregó paladio al 10 % en carbono (120 mg) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se purgó con hidrógeno y después se agitó durante dos horas bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión atmosférica. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla corta de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó con sílice para obtener 2.57 g (97 % de rendimiento) del producto deseado.

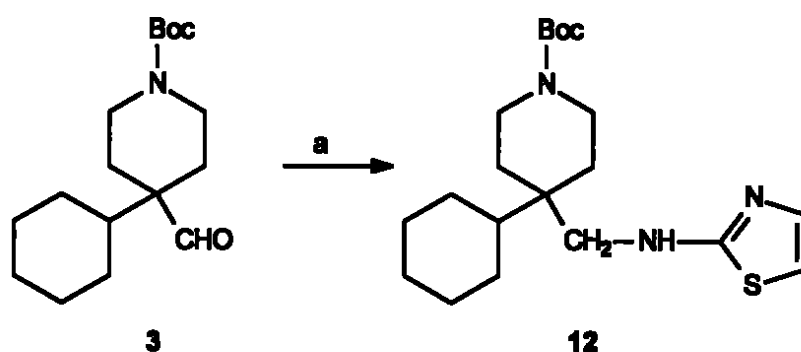
Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-oxo-propil)-piperidin-1-carboxílico (10): A una solución fría (-78 °C) de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxi-carboniletíl)-piperidin-1-carboxílico, **9**, (1.0 g, 2.833 moles) en 40 ml de cloruro de metileno anhidro se agregó hidruro de diisobutilaluminio (5.75 ml, 1 M, 5.75 moles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 40 minutos antes de que se

extinguiera al agregar metanol (3 mL) y agua (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente y la fase orgánica se separó, secó con sulfato de sodio, filtró y concentró *in vacuo* para obtener 915 mg (>99 % de
5 rendimiento) del compuesto deseado como un aceite incoloro.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-[2-(3*H*-imidazol-4-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico (11): Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-oxo-propil)-piperidin-1-carboxílico,
10 10, (300 mg, 0.93 moles) en etanol (10 ml) se trató con tosilmetilisocianida (tosMIC) (176 mg, 0.93 moles) y cianuro sódico (6 mg) a la temperatura ambiente durante tres horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y se agregó amoniaco en metanol (2M, 10 ml). La mezcla se agitó durante
15 la noche en un tubo sellado. La mezcla de reacción entonces se concentró bajo presión reducida y el residuo se absorbió en cloroformo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, salmuera, después se secó con sulfato de sodio y concentró como un aceite rojo. El residuo se purificó con sílice
20 (cloruro de metileno:metanol = 15:1, R_f = 0.58) par obtener 141 mg (42 % de rendimiento) del producto deseado.

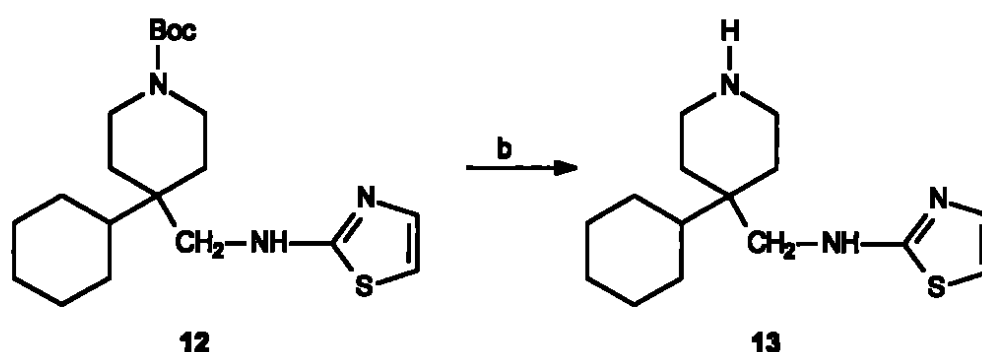
El siguiente esquema utiliza el intermediario 3 para la preparación de otros intermediarios y precursores análogos.

5



Reactivos y condiciones: (a) (i) 2-aminotiazol, tolueno; reflujo 18 hr; (ii) HB(AcO)₃, ta 3 hr.

10



Reactivos y condiciones: (b) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; ta 1 hr.

15

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilaminometil)-piperidin-1-carboxílico (12): Se disolvieron éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-formil-piperidin-1-carboxílico, 3, (296 mg, 1.0 moles) y 2-aminotiazol (103 mg, 1.0 moles) en tolueno (15 mL), y el mezcla se sometió a reflujo durante la noche usando un aparato Dean-Stark. La solución entonces se enfrió a al temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se agitó a la temperatura ambiente

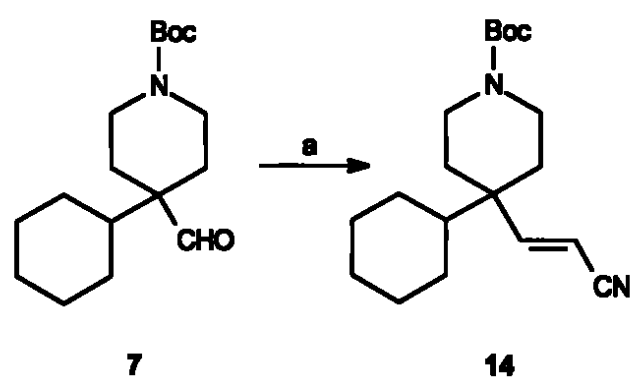
55

durante tres horas y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Se retiró el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante un HPLC preparativo para obtener 312 mg (82 % de rendimiento) del producto deseado. MS (ESI) m/z 380 (M+H⁺)

Preparación de (4-ciclohexil-piperidin-4-ilmetil)-tiazol-2-il-amina (13): Una solución lista para usarse de ácido trifluoroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1, 7 mL) se agregó a éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilaminometil)-piperidin-1-carboxílico, **12**, (312 mg, 0.82 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 hora. La mezcla entonces se concentró bajo presión reducida y se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. Los orgánicos se separaron y se retiró el solvente bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener 220 mg (96 % de rendimiento) del compuesto deseado como una sal del ácido trifluoroacético.

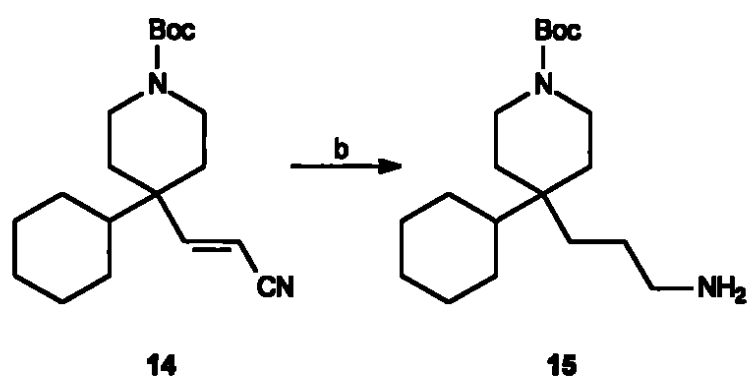
El siguiente esquema utiliza el intermediario **7** para la preparación de otros intermediarios y precursores.

5



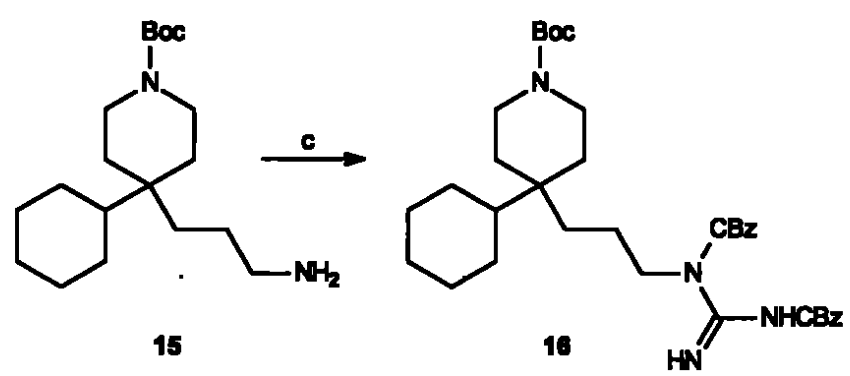
Reactivos y condiciones: (a) dimetilfosfono acetonitrilo,
LiCl, DBU; ta 1 hr.

10

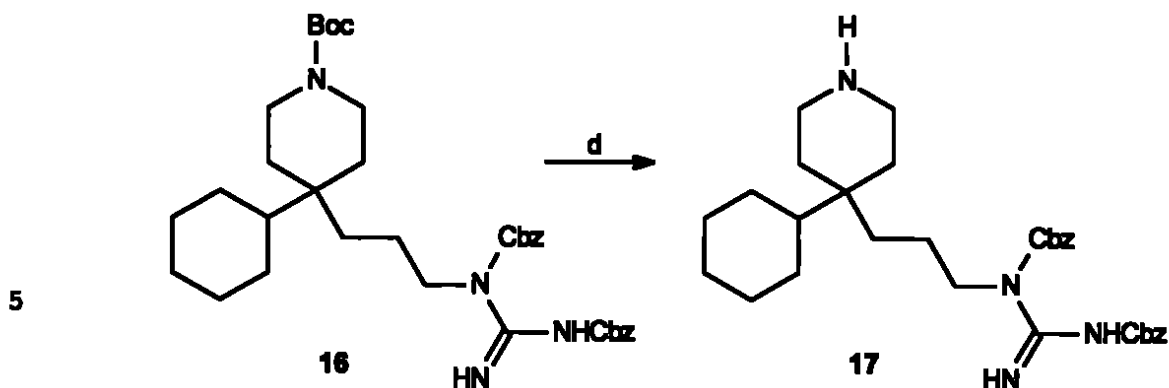


15 Reactivos y condiciones: (b) H₂, NH₃, Raney Ni; ta, 6 hr.

20



Reactivos y condiciones: (c) HgCl₂, CBzNHC(SCH₃)=NCBz, TEA,
DMF; ta, 1 hr.



Reactivos y condiciones: (d) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; ta, 1 hr.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-
 10 **cianovinil)-4-ciclohexilpiperidin-1-carboxílico (14):** A una
 solución de dimetilfosfono acetonitrilo (0.78 mL, 4.02
 moles), LiCl (184 mg, 4.02 moles) y DBU (0.55 mL, 4.02
 moles) en acetonitrilo anhidro (25 mL) se agregó éster *tert*-
 butílico del ácido 4-ciclohexil-4-formilpiperidin-1-
 15 **carboxílico, 7, (992 mg, 3.35 moles)** bajo una atmósfera de
 argón a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante
 1 hora y se retiró el solvente *in vacuo*. El producto sin
 refinar resultante se purificó con gel de sílice eluyente
 con diclorometano/metanol 15:1 para obtener el producto
 20 **deseado en un rendimiento cuantitativo.**

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-
aminopropil)-4-ciclohexilpiperidin-1-carboxílico (15): A una
 solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-cianovinil)-
 4-ciclohexilpiperidin-1-carboxílico, 14, (800 mg, 2.35

moles) en MeOH (33 mL) se agregó amoniaco (16 mL) y Raney Ni (50 mg). A la mezcla de reacción se le retiró el gas con nitrógeno, se purgó con gas de hidrógeno y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (45 psi (310 kPa)) en un aparato de hidrogenación estándar a la temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se filtró para retirar el catalizador y se retiró el solvente *in vacuo* para obtener el producto deseado obtenido como un aceite pegajoso incoloro en un rendimiento cuantitativo.

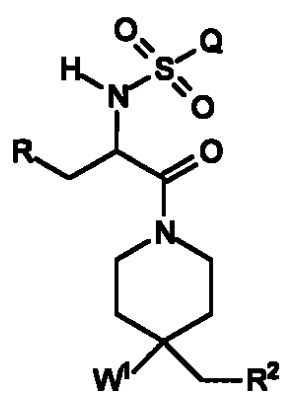
10 **Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-dicarbobenciloxi-guanidino-propil)-piperidin-1-carboxílico (16):** Se agregó cloruro de mercurio (II) (401 mg, 0.48 moles) a una solución agitada de éster tert-butílico del ácido 4-(3-amino-propil)-4-ciclohexil-
15 piperidin-1-carboxílico, 15, (425 mg, 1.23 moles), 1,3-bis(benzoxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudo urea (441 mg, 1.23 moles) y trietilamina (0.62 ml, 5.64 moles) en N,N-dimetilformamida (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1.0 hora y entonces se diluyó con acetato de etilo a
20 través de un almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó el residuo con sílice (cloruro de metileno/acetona, 3:1) para obtener 629 mg (78 % de rendimiento) del compuesto deseado como un sólido incoloro.

56
59

Preparación de N-[3-(4-ciclohexil-piperidin-4-il)-propil]-dicarbobenciloxi-guanidina (17): Una solución lista para usarse de ácido trifluoroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1, 11 ml) se agregó a éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-dicarbobenciloxi-guanidino-propil)-piperidin-1-carboxílico, 16, (300 mg, 0.46 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 horas. La mezcla entonces se concentró bajo presión reducida y se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. Los orgánicos se separaron y concentraron bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener 254 mg (>99 % de rendimiento) del compuesto deseado.

El primer aspecto de los ligandos para el receptor de melanocortina de Categoría I de conformidad con la presente invención comprenden las 4-ciclohexilpiperidinas que tienen el andamio general con la fórmula:

20



59
60

en donde W^1 comprende un anillo carbocíclico, R, R^2 y Q se definen en este documento en el Cuadro I.

CUADRO I

5	Nú m.	R	R^2	W^1	Q
	1	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	metilo
	2	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	etilo
	3	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	propilo
	4	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	iso-propilo
	5	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	butilo
	6	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	iso-butilo
	7	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	tert-butilo
	8	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	trifluorometilo
	9	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	fenilo
10	10	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	naftalen-2-ilo
	11	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	metilo
	12	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	etilo
	13	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	propilo
	14	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	iso-propilo
	15	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	butilo
	16	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	iso-butilo
	17	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	tert-butilo
	18	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	trifluorometilo
	19	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	fenilo
	20	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	4-metilfenilo
15	21	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	metilo
	22	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	etilo
	23	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	propilo
	24	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	iso-propilo
	25	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	butilo
	26	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	iso-butilo
	27	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	tert-butilo
	28	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
	29	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	fenilo
	30	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo
	31	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	metilo
	32	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	etilo
20	33	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	propilo
	34	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	iso-propilo
	35	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	butilo
	36	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	iso-butilo
	37	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	tert-butilo
	38	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
	39	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	fenilo
	40	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo
	41	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	metilo
	42	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	etilo
	43	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	propilo

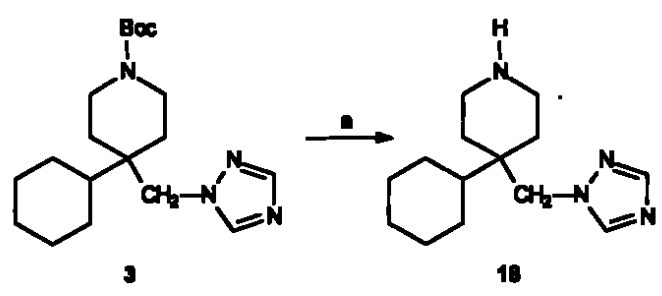
5

44	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	iso-propilo
45	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	butilo
46	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	iso-butilo,
47	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	tert-butilo
48	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
49	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	fenilo
50	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo
51	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	metilo
52	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	etilo
53	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	propilo
54	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	iso-propilo
55	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	butilo
56	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	iso-butilo
57	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	tert-butilo
58	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
59	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	fenilo
60	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo

10

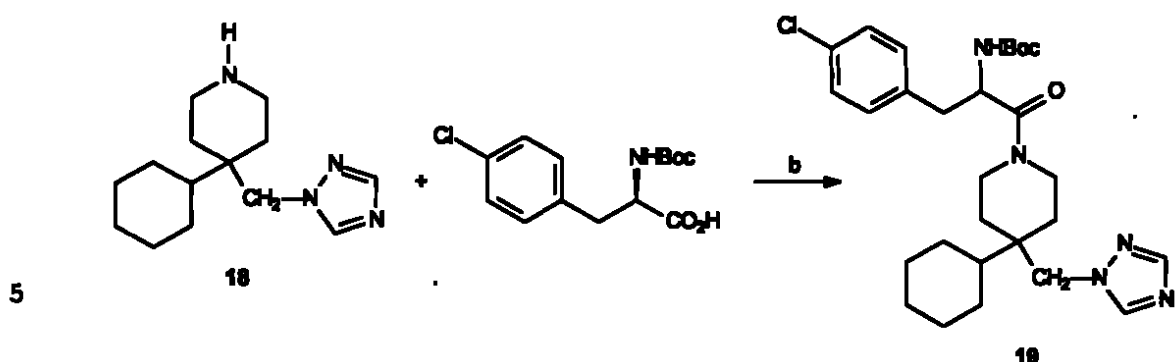
El siguiente es un esquema para preparar ligandos para el receptor de melanocortina del primer aspecto de la Categoría I. Únicamente para propósitos ilustrativos y de ninguna manera como una limitación, este ejemplo utiliza R igual a 4-clorofenilo, R² igual a [1,2,4]triazol-1-ilo, W¹ igual a ciclohexilo, y Q igual a metilo.

15

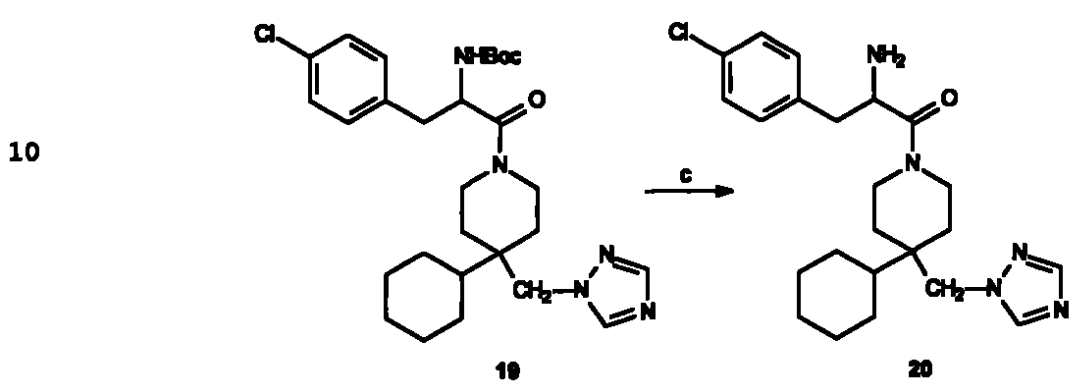


20

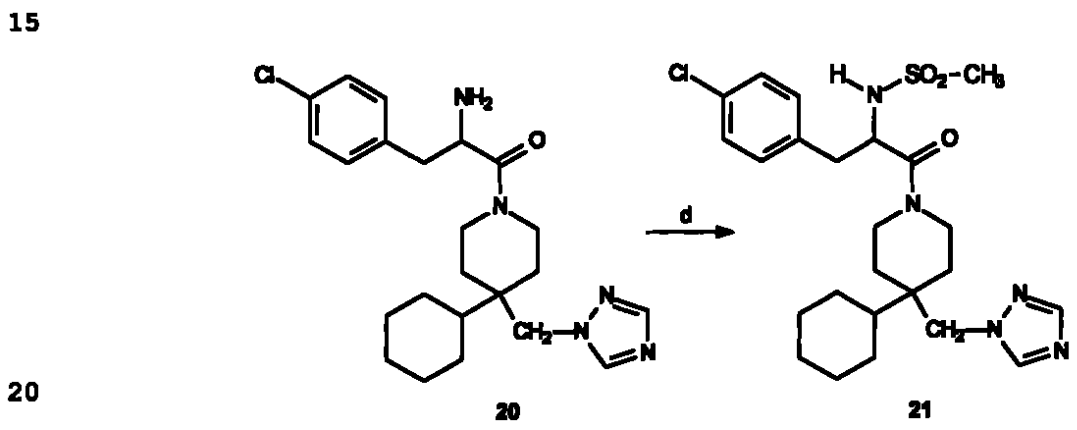
Reactivos y condiciones: (a) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; ta 1 hr.



Reactivos y condiciones: (b) HOBT, NMM, EDCI, DMF; ta, 6 hr.



Reactivos y condiciones: (c) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; ta 1 hr.



Reactivos y condiciones: (d) CH₃SO₂Cl, TEA, THF; 0 °C a ta, 18 hr.

62
63

EJEMPLO 1

N-[1-(R)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida (21)

Preparación de 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetilpiperidina (18): A una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano/agua (1:1:0.1, 10 mL) se agregó a éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-carboxílico, 3, (3.5 g, 10 moles) se agregó al residuo obtenido en el procedimiento descrito en lo anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 30 a 60 minutos. La solución de reacción entonces se concentró al vacío y se dividió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se concentró *in vacuo* y el producto sin refinar se purificó mediante un HPLC con sílice en gel para obtener el producto deseado.

Preparación de éster tert-butílico del ácido [1-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil] carbámico (19): A una solución de 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetilpiperidina, 18, (2.16 g, 8.74 moles), ácido (R)-2-N-(tert-butoxi-carbonil)-amino-3-(4-cloro)fenil-propanoico [Boc-D-Ph(p-Cl)-OH] (2.65 g, 9.18 moles), 1-hidroxi-benzotriazol (2.36 g, 17.5 moles), N-metilmorfolina (35.0 moles, 3.83 mL) en DMF (30 mL) se agregó en porciones clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-

3-etilcarbodiimida (2.16 g, 11.4 moles). La reacción se agitó durante 6 horas después que se extinguió al agregar NH_4Cl acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las fases combinadas se secaron, concentraron *in vacuo* y el
5 producto sin refinar se purificó con sílice en gel para obtener el producto deseado.

Preparación de 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)propan-1-ona (20): Una solución de éster *tert*-butílico del ácido
10 trifluoroacético/diclorometano/agua (1:1:0.1, 5 mL) se agregó a ácido [1-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-
2-oxo-etil] carbámico, 19, (3.5 g, 6.65 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 a 60 minutos. La solución de reacción
15 entonces se concentró al vacío y se dividió entre NaHCO_3 acuoso y EtOAc. La fase orgánica se concentró *in vacuo* y el producto sin refinar se purificó vía un HPLC con sílice en gel para obtener el producto deseado.

**Preparación de N-[1-(R)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-
20 etil]-metanosulfonamida (21):** A una solución de 2-(R)-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona, 20, (400 mg, 0.93 moles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C se agregó trietilamina (0.78

64
65

mL, 5.58 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0.09 mL, 1.11 moles). La suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche y se retiró el solvente bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó
5 mediante un HPLC preparativo para obtener 314.5 mg (54 % de rendimiento) del compuesto deseado como la sal del ácido trifluoroacético. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.80-1.92 (m, 15H), 2.78-3.08 (m, 5H), 3.30-3.90 (m, 4H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H), 8.00-8.08 (m,
10 1H), 8.52 (s, 1H).

¹³C NMR (75MHz, CD₃OD) ppm 27.75, 27.79, 27.85, 27.96, 28.55, 31.08, 31.76, 39.31, 39.41, 40.16, 40.49, 41.89, 42.96, 43.82, 52.61, 53.28, 54.62, 55.29, 130.08, 130.22, 132.81, 132.92, 134.40, 134.58, 136.86, 137.04,
15 146.62, 151.80, 151.94, 172.50. (rotameros presentes); ¹⁹F NMR (282MHz, CD₃OD) ppm 85.60, 92.52. MS (ESI) m/z 508, (M+H⁺). Análogo calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃ClS 0.30 TFA: C, 54.49; H, 6.37; N, 12.91. Observado: C, 54.46; H, 5.93; N, 11.97.

20 Otras unidades W¹ que pueden reemplazar adecuadamente al ciclohexilo incluyen: ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentanon-2-ilo y cicloheptanilo.

Los ejemplos no restrictivos de otros análogos de la Categoría I que pueden prepararse por este proceso incluye:

5 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-etanosulfonamida;

N-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-propanosulfonamida;

10 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-isopropanosulfonamida;

N-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-
15 trifluorometanosulfonamida;

N-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilsulfonamida

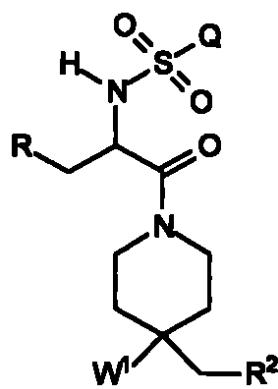
N-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-(4-metilfenil)sulfonamida; y

N-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-naftalen-2-ilsulfonamida.

El segundo aspecto de los ligandos para el receptor de melanocortina de Categoría I de conformidad con la presente invención comprende las 4-ciclohexilpiperidinas que tienen el andamio general con la fórmula:

5

10



en donde W¹ comprende un anillo heterocíclico, R, R² y Q se definen en este documento a continuación en el Cuadro II.

15 CUADRO II

20

Núm.	R	R ²	W ¹	Q
61	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	metilo
62	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	etilo
63	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	propilo
64	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	iso-propilo
65	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	butilo
66	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	iso-butilo
67	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	tert-butilo
68	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	trifluorometilo
69	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	fenilo
70	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-1-ilo	4-metilfenilo
71	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	metilo
72	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	etilo
73	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	propilo
74	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	iso-propilo
75	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	butilo
76	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	iso-butilo
77	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	tert-butilo
78	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	trifluorometilo
79	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	fenilo

5

10

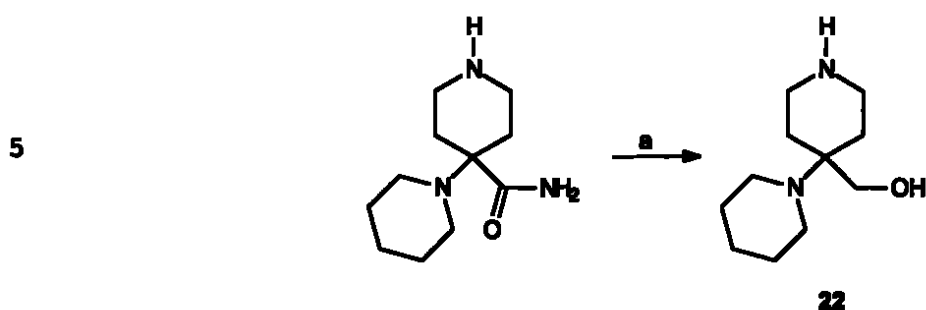
15

80	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-1-ilo	4-metilfenilo
81	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	metilo
82	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	etilo
83	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	propilo
84	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	iso-propilo
85	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	butilo
86	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	iso-butilo
87	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	tert-butilo
88	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	trifluorometilo
89	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	fenilo
90	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	piperidin-1-ilo	naftalen-2-ilo
91	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	metilo
92	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	etilo
93	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	propilo
94	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	iso-propilo
95	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	butilo
96	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	iso-butilo
97	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	tert-butilo
98	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	trifluorometilo
99	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	fenilo
100	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	piperidin-1-ilo	naftalen-2-ilo
101	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	metilo
102	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	etilo
103	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	propilo
104	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	iso-propilo
105	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	butilo
106	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	iso-butilo
107	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	tert-butilo
108	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	trifluorometilo
109	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	fenilo
110	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	piperidin-1-ilo	naftalen-2-ilo
113	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	propilo
114	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	iso-propilo
115	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	butilo
116	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	iso-butilo
117	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	tert-butilo
118	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	trifluorometilo
119	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	fenilo
120	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	piperidin-1-ilo	naftalen-2-ilo

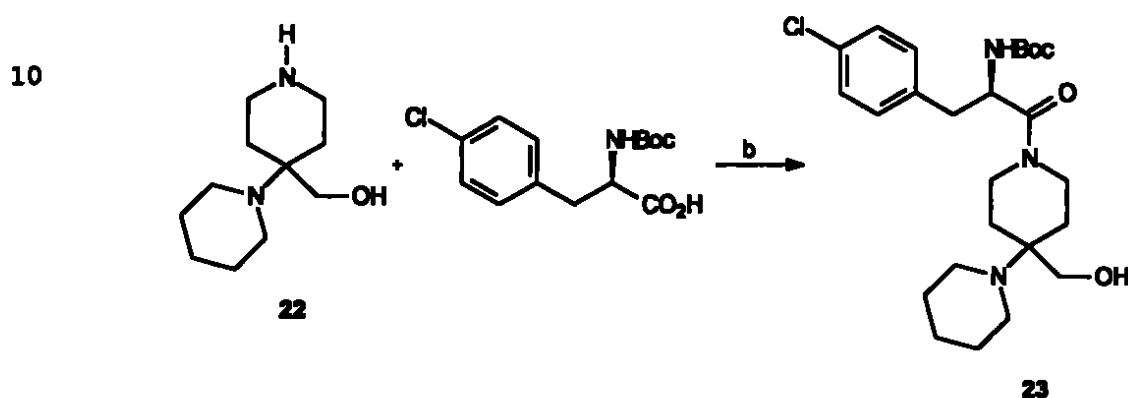
20

El siguiente es un esquema para preparar ligandos para el receptor de melanocortina del primer aspecto de la Categoría I. Únicamente para propósitos ilustrativos y de ninguna manera como una limitación, este ejemplo utiliza R

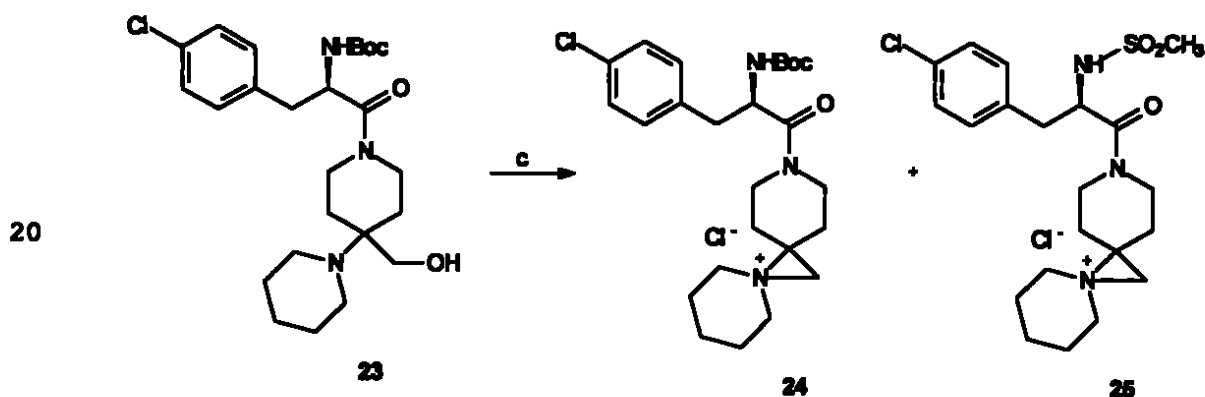
igual a 4-clorofenilo, R^2 igual a [1,2,4]triazol-1-ilo, W^1 igual a piperidin-4-ilo, y Q igual a metilo.



Reactivos y condiciones: (a) Na, propanol; 72 hr de flujo.



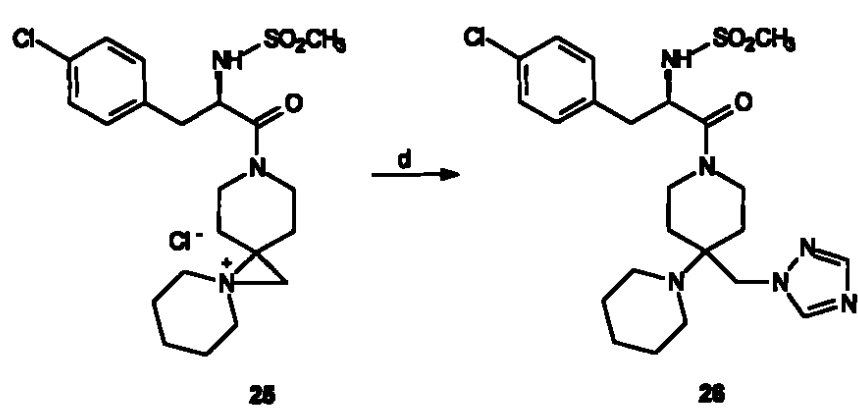
15 Reactivos y condiciones: (b) HOBt, NMM, EDCI, DMF, DIPEA; 0 °C a ta, 18 hr.



Reactivos y condiciones: (c) CH_3SO_2Cl , TEA, CH_2Cl_2 ; 0 °C a ta, 18 hr.

68
70

5



Reactivos y condiciones: (d) [1,2,4]triazol sódico, DMF; 55 °C, 18 hr.

10 EJEMPLO 2

N-[1-(R)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(4'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida
(26)

Preparación de [1,4']bipiperidinil-4'-ilmetanol (22): En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con una barra agitadora, un condensador de reflujo y un septo de goma se coloca amida del ácido [1,4']bipiperidinil-4'-carboxílico (5.01g, 23.7 moles) en 140 mL de 1-propanol anhidro y se calentó la solución hasta el reflujo. Se agregó en porciones metal sódico 9.276 g, 403.4 moles) se enjuagó en hexano para retirar el aceite mineral). Una vez que el metal sódico se disolvió por completo, la mezcla se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se retiró el solvente bajo presión

reducida. Se agregó agua destilada y se extrajo la solución con cloroformo. La fase orgánica se recolectó, secó con sulfato de sodio y filtró, el solvente se retiró bajo presión reducida para obtener 4.4 g del producto deseado que se usó sin ninguna otra purificación.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.48-1.60 (m, 8H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 6H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.56 (s, 2H). MS (ESI) m/z 199 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido [1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4'-hidroximetil-[1,4']-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etil]-carbámico (23): A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó [1,4']bipiperidinil-4'-il-metanol, 22, (2.2 g, 11.1 moles, 1.0 eq.) ácido 2-(*R*)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)-propiónico (3.648 g, 12.2 moles), 1-hidroxibenzotriazol (2.552 g, 18.9 moles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3.71 g, 18.9 moles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (80 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (4.1 mL, 37.7 moles). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y purificó mediante un HPLC preparativo para obtener 2.83 g (43 % de rendimiento) del compuesto deseado como la sal del ácido trifluoroacético. ^1H NMR

(CD₃OD, 300 MHz) δ 0.85-2.13 (m, 19H), 2.65-3.82 (m, 8H), 3.90-4.10 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 4H). MS (ESI) m/z 480 (M+H⁺).

**Preparación de cloruro de 3-[3-(4-cloro-fenil)-2-
5 R-metanosulfonilamino-propionil]-3-aza-7-azonia-
dispiro[5.0.5.1]tridecano (25):** A una solución fría (0 °C) de éster tert-butílico del ácido [1-(R)-(4-cloro-bencil)-2-(4'-hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etil]-carbámico, 23, (500 mg, 0.84 moles, 1.0 eq.) en
10 diclorometano (15 mL) se agregó trietilamina (0.24 mL, 1.7 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0.13 mL, 1.7 moles). Se retiró el baño de hielo y la solución se calentó a la temperatura ambiente, se siguió con la agitación durante la noche. En la siguiente mañana se agregó agua y la mezcla de
15 reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se recolectó, secó con sulfato de sodio y filtró, el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto sin refinar resultante es una mezcla del producto deseado y cloruro de
3-[2-(R)-tert-butoxi-carbonilamino-3-(4-cloro-fenil)-
20 propionil]-3-aza-7-azonia-dispiro[5.0.5.1]tridecano, 24. Los productos sin refinar se separaron mediante un HPLC preparativo para obtener 121.6 mg (30 % de rendimiento) del producto deseado y 231.9 mg (56 % de rendimiento) del subproducto principal, 24. Producto deseado: ¹H NMR (CD₃OD,

300 MHz) δ 1.48-2.18 (m, 10H), 2.72-3.63 (m, 13H), 3.97 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H). MS (ESI) m/z 475 ($M+H^+$). Subproducto, 24: 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.32-2.15 (m, 19H), 2.86-3.72 (m, 10H), 3.95 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.23-7.48 (m, 4H). MS (ESI) m/z 498 ($M+H^+$).

Preparación de *N*-[1-(*R*)-(4-cloro-bencil)-2-oxo-2-(4'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida (26): A una solución de cloruro de 3-[3-(4-cloro-fenil)-2-*R*-metanosulfonilamino-propionil]-3-aza-7-azonia-dispiro[5.0.5.1]tridecano, 25, (121.6 mg, 0.26 moles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 mL) se agrega 1,2,4-triazol, derivado sódico (91.0 mg, 1.0 moles). La solución se calentó a 55 °C y agitó durante la noche. En la siguiente mañana se enfrió la solución a la temperatura ambiente, se retiró el solvente bajo presión reducida y el material sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener 81.9 mg (43 % de rendimiento) del compuesto deseado como la sal del ácido bis-trifluoroacético. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.17-2.35 (m, 10H), 2.79-4.00 (m, 11H), 4.20 (m, 1H), 4.47-4.74 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 7.25-7.46 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 8.68 (m, 1H). MS (ESI) m/z 509 ($M+H^+$). ^{13}C NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 15.50,

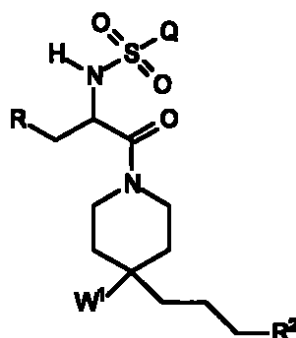
72
74

22.88, 25.16, 25.34, 29.10, 29.82, 38.64, 39.18, 39.68,
41.55, 41.63, 42.19, 42.53, 54.39, 54,60, 66.89, 68,54,
129.69, 129.88, 132.37, 132.69, 132.80, 133.97, 134.09,
136.58, 136.75, 147.44, 153.07, 153.53, 153.66, 162.35,
5 162.60, 171.95.

Otras unidades que son adecuadas para W^1 de acuerdo con el segundo aspecto de los análogos de Categoría II incluyen: fenilo, piridin-4-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, pirazin-1-ilo, piran-4-ilo y lo similar.

10 El tercer aspecto de los ligandos para el receptor de melanocortina de Categoría I de conformidad con la presente invención comprende las 4-ciclohexilpiperidinas que tienen el andamio general con la fórmula:

15



20 en donde W^1 comprende un anillo heterocíclico, R , R^2 y Q se definen en este documento a continuación en la Cuadro III.

73
75

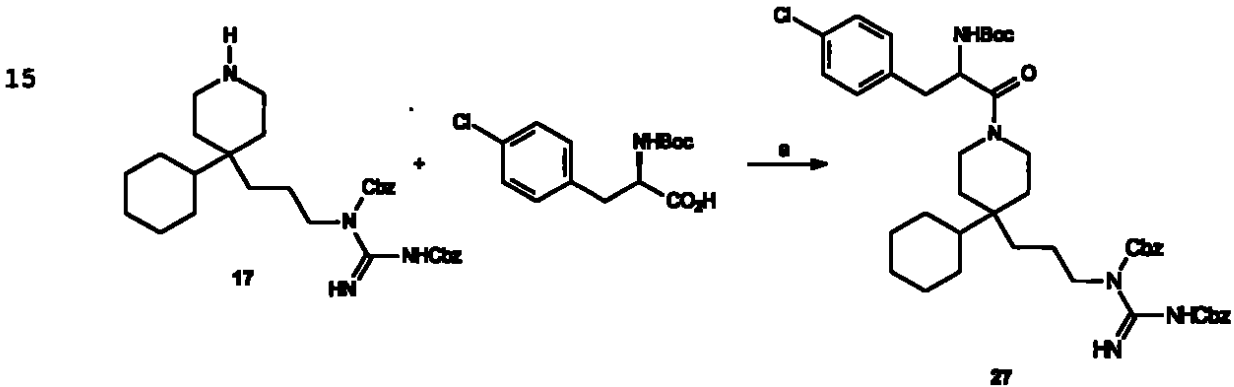
CUADRO III

Núm.	R	R ⁴	W'	Q
121	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	metilo
122	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	etilo
123	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	propilo
124	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	iso-propilo
125	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	butilo
126	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	iso-butilo
127	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	tert-butilo
128	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	trifluorometilo
129	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	fenilo
130	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	4-metilfenilo
131	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	metilo
132	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	etilo
133	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	propilo
134	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	iso-propilo
135	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	butilo
136	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	iso-butilo
137	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	tert-butilo
138	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	trifluorometilo
139	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	fenilo
140	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	4-metilfenilo
141	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	metilo
142	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	etilo
143	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	propilo
144	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	iso-propilo
145	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	butilo
146	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	iso-butilo
147	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	tert-butilo
148	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
149	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	fenilo
150	4-clorofenilo	-NHC(=NH)NH ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo
151	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	metilo
152	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	etilo
153	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	propilo
154	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	iso-propilo
155	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	butilo
156	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	iso-butilo
157	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	tert-butilo
158	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
159	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	fenilo
160	4-clorofenilo	-NHC(O)NH ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo
161	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	metilo
162	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	etilo
163	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	propilo
164	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	iso-propilo
165	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	butilo
166	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	iso-butilo
167	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	tert-butilo
168	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
169	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	fenilo
170	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo
171	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	metilo

172	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	etilo
173	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	propilo
174	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	iso-propilo
175	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	butilo
176	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	iso-butilo
177	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	tert-butilo
178	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	trifluorometilo
179	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	fenilo
180	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHNO ₂	ciclohexilo	naftalen-2-ilo

5

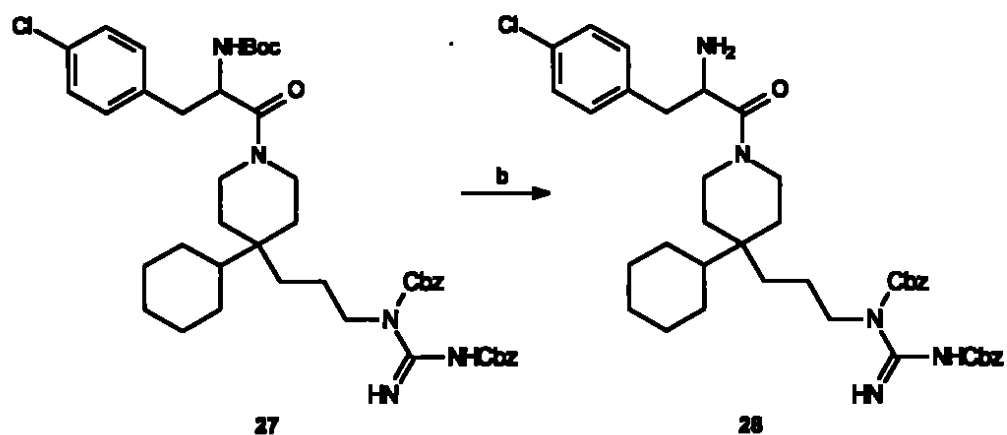
Lo siguiente es un esquema para preparar los ligandos para el receptor de melanocortina del tercer aspecto de la Categoría I. Únicamente para propósitos ilustrativos y de ninguna manera como una limitación, este ejemplo utiliza R igual a 4-clorofenilo, R² igual a guanidinilo, W¹ igual a ciclohexilo, y Q igual a metilo. El procedimiento de la presente que a continuación se presenta inicia con el intermediario 17.



20 Reactivos y condiciones (a) HOBt, NMM, EDCI, DMF; ta 6 hr.

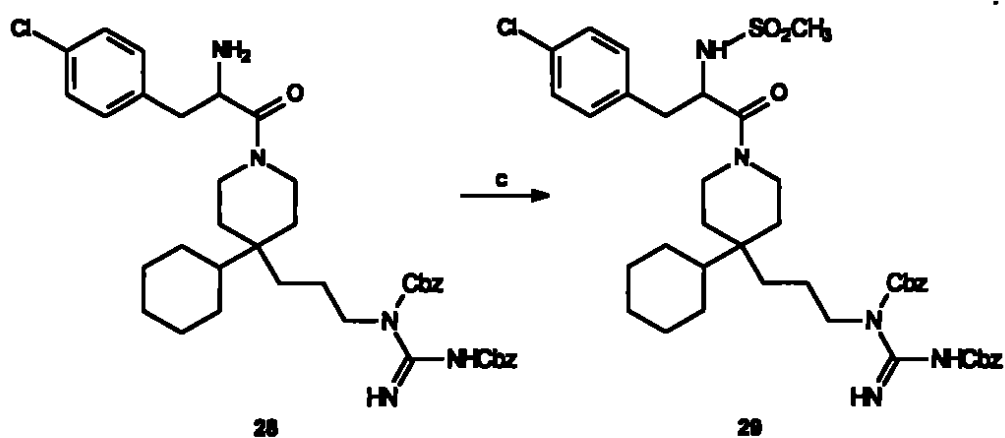
75
77 /

5



Reactivos y condiciones (b) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; ta 1 hr.

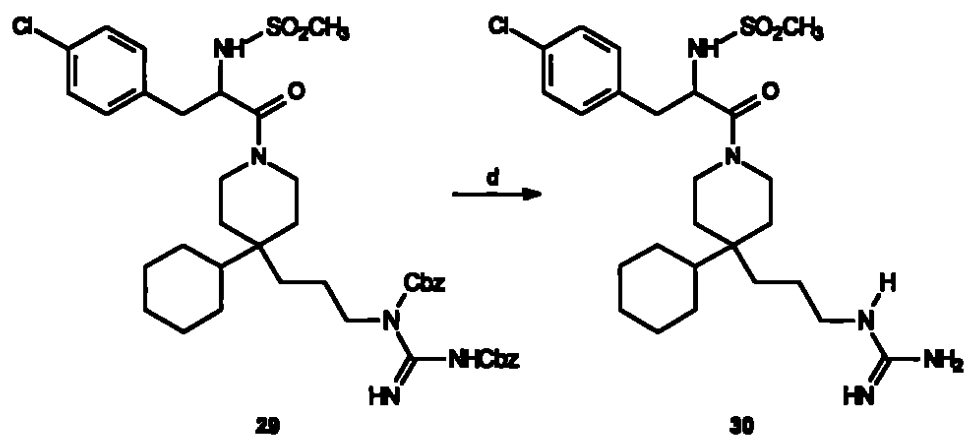
10



15

Reactivos y condiciones (c) CH₃SO₂Cl, TEA, THF; 0 °C a ta, 6 hr.

20



76
78

Reactivos y condiciones (d) H₂, Pd al 10 % /C,

MeOH; ta 2 hr.

EJEMPLO 3

5 N-[1-(R)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-guanidinilpropil-
piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida (30)

Preparación de éster tert-butílico del ácido {1-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(4-N',N''-dicarbobenciloxipropil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil} carbámico (27): A una solución de N-[3-(4-ciclohexilx-piperidin-4-il)-propil]-dicarbobenciloxi-guanidina, 17, (4.67 g, 8.74 moles), ácido (R)-2-N-(tert-butoxi-carbonil)-amino-3-(4-cloro)fenil-propanoico [Boc-D-Ph(p-Cl)-OH] (2.65 g, 9.18 moles), 1-hidroxil-benzotriazol (2.36 g, 17.5 moles), N-metilmorfolina (35.0 moles, 3.83 mL) en DMF (30 mL) se agrega en porciones clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.16 g, 11.4 moles). La reacción se agitó durante 6 horas después de que se extinguió al agregar NH₄Cl acuoso. La mezcla de reacción se
20 extrajo con EtOAc y las fases combinadas se secaron, concentraron *in vacuo*, y el producto sin refinar resultante se purificó con sílice en gel para obtener el producto deseado.

Preparación de 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-ciclohexil-4-(N',N''-dicarbobenciloxiguanidinilpropil)-piperidin-1-il]-propan-1-ona (28): Una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano/agua (1:1:0.1, 5 mL) se
5 agregó a éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(4-N',N''-dicarbobenciloxiguanidinilpropil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil} carbámico, 27, (5.43 g, 6.65 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 a 60 minutos. La solución de reacción entonces se concentró al
10 vacío y se dividió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se concentró *in vacuo* y el producto sin refinar se purificó vía un HPLC con sílice en gel para obtener el producto deseado.

Preparación de N-{1-(R)-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(N',N''-dicarbobenciloxiguanidinilpropil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-metanosulfonamida (29): A una
15 solución de 2-(R)-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona, 28, (666 mg, 0.93 moles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C se
20 agregó trietilamina (0.78 mL, 5.58 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0.09 mL, 1.11 moles). La suspensión resultante se agitó durante la noche a la temperatura ambiente y se retiró el solvente bajo presión reducida. El

28
80

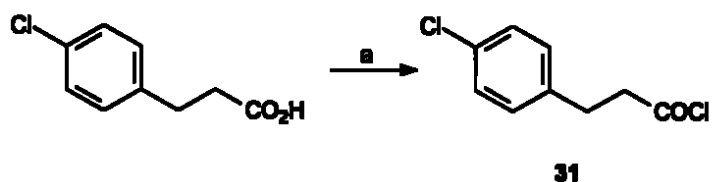
producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener el compuesto deseado.

Preparación de N-[1-(R)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-guanidinilpropil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida (30): A una solución de N-{1-(R)-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(N',N''-dicarbobenciloxiguanidinilpropil)-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida, 29, (100 mg) en metanol (3 mL) se agregó paladio al 10 % en carbono (12 mg) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se purgó con un flujo de hidrógeno y después se agitó durante dos horas bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión atmosférica. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de una almohadilla corta de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener el compuesto deseado como la sal del ácido trifluoroacético.

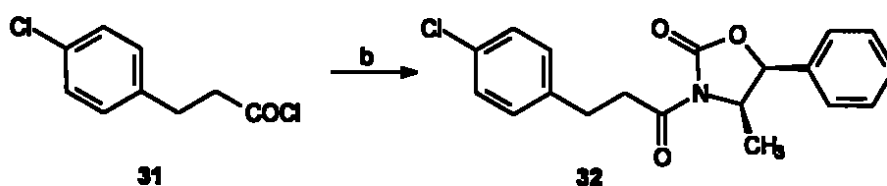
Los siguientes precursores se pueden usar para preparar los ligandos para el receptor de melanocortina que comprenden la Categoría II de la presente invención. Estos precursores se pueden combinar con los precursores que se utilizaron en la preparación de los andamios de piperidina 4,4-disustituída que comprenden la Categoría I descrita en lo anterior.

Un primer precursor útil en la preparación de los ligandos para el receptor de melanocortina, se relaciona con los derivados del ácido 3-(4-clorofenil)propiónico disponibles vía el esquema descrito en líneas generales a

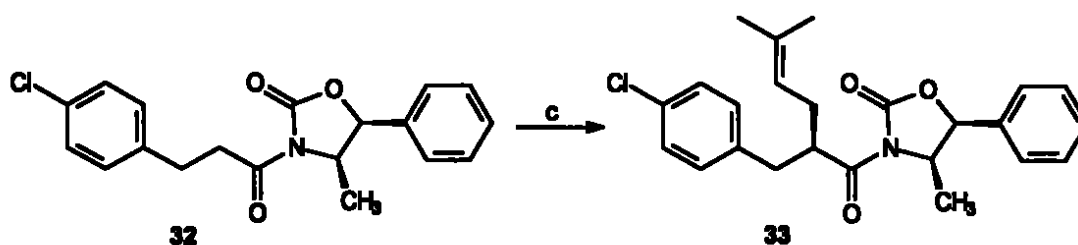
5 continuación.



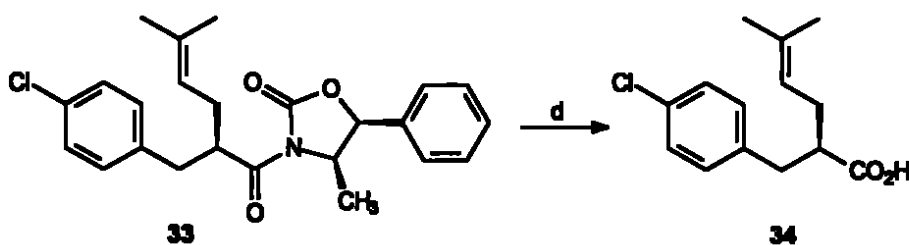
Reactivos y condiciones: (a) SOCl_2 , benceno; reflujo, 24 hr.



Reactivos y condiciones: (b) 4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona, n-BuLi, THF; -78 °C a ta, 2 hr.



Reactivos y condiciones: (c) NaBTMSA, 4-bromo-2-metil-2-buteno, THF; -78 °C a ta, 18 hr.



Reactivos y condiciones: (d) LiOH/30 % H₂O₂, THF; 0 °C 1 hr.

Preparación de cloruro de 3-(4-clorofenil)propionilo (31): A una mezcla de ácido 3-(4-clorofenil)-propiónico (1.5 g, 8.15 moles) en benceno (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (1.18 mL, 16.3 moles). La solución resultante se calentó para someterla a reflujo durante veinticuatro horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Los solventes se retiraron bajo presión reducida para obtener 1.45 g (88 % de rendimiento) del compuesto deseado como un aceite incoloro. El producto sin refinar se usó sin ninguna otra purificación. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 3.01 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.9Hz, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H).

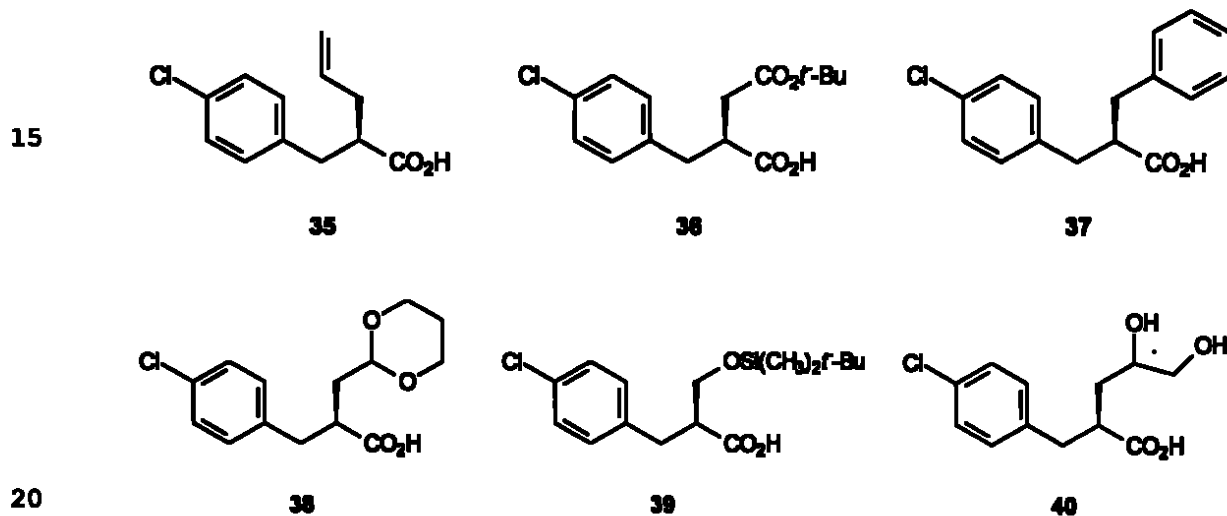
Preparación de 3-[3-(4-clorofenil)-propionil]-4-R-metil-5-S-fenil-oxazolidin-2-ona (32): A una solución fría (-78 °C) de 4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona, 31, (600 mg, 3.39 moles) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se agregó n-butillitio (2.5 mL, solución al 1.6M en hexanos, 4.07 moles). La solución resultante se agitó a -78 °C durante noventa minutos y después se agregó lentamente cloruro de 3-(4-clorofenil)-propionilo (894 mg, 4.41 moles). La solución se calentó a la temperatura ambiente durante treinta minutos y después se retiró el solvente bajo presión reducida. El

producto sin refinar se purificó con sílice (acetato de etilo:hexanos al 20:80, $R_f \sim 0.3$) para obtener 1.07 g (92 % de rendimiento) del compuesto deseado como un sólido incoloro. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 0.91 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H),
5 3.01 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.18-3.40 (m, 2H), 4.77 (m, 1H),
5.67 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.48 (m, 9H). MS (ESI) m/z 344 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Preparación de 3-[2-S-(4-cloro-bencil)-5-metil-hex-4-enoil]-4-R-metil-5-S-fenil-oxazolidin-2-ona (33): A
10 una solución fría (-78°C) de 3-[3-(4-clorofenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona, **32**, (500 mg, 1.46 moles) en THF (15 mL) se agregó bis(trimetilsilil)-amida sódica (1.75 mL, solución al 1.0M en THF, 1.75 moles). La solución resultante se agitó a -78°C , entonces se agregó
15 lentamente 4-bromo-2-metil-2-buteno (0.20 mL, 1.75 moles). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche, y se retiró el solvente bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener 213 mg (36 % de rendimiento)
20 del compuesto deseado como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 0.83 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.20-2.55 (m, 2H), 2.77-3.10 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 4.55-4.68 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 1H), 5.38 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.45 (m, 9H). MS (ESI) m/z 412 ($\text{M}+\text{H}^+$)

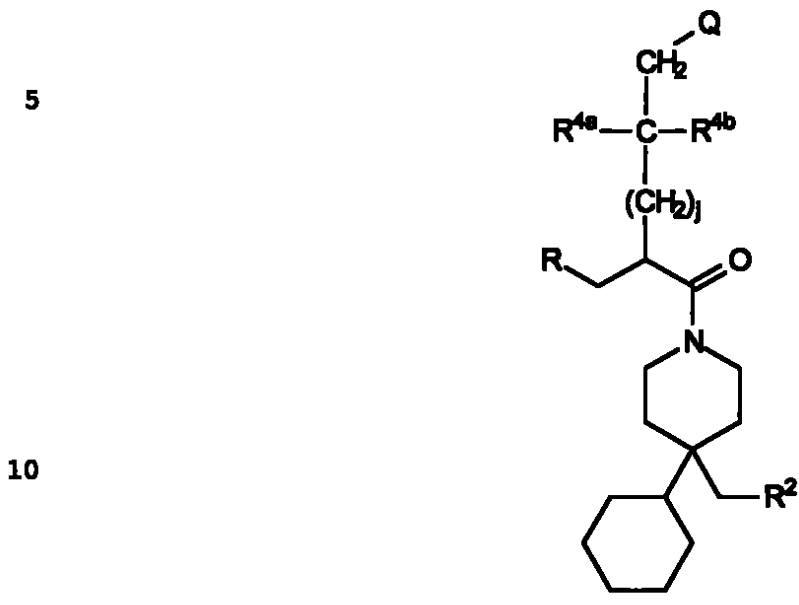
Preparación de ácido (S)-2-(4-clorobencil)-5-metil-hex-4-enoico (34): A una solución fría de 3-[2-S-(4-cloro-bencil)-5-metil-hex-4-enoil]-4-R-metil-5-S-fenil-oxazolidin-2-ona, **33**, (1 moles) en THF (5 mL) se agregó una
5 mezcla de LiOH/30 % H₂O₂ (1.5 moles de cada uno) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hr, después se extinguió con HCl 1N (pH~2). Se retiró el solvente y el producto se purificó con sílice para producir el producto deseado como un sólido blanco.

10 Usando los procedimientos y modificaciones de los mismos, también se pueden preparar de forma adecuado los siguiente precursores **35 - 40**.



El primer aspecto de los ligandos para el receptor de melanocortina de Categoría II de conformidad con la

presente invención comprenden las 4-ciclohexilpiperidinas
que tienen el andamio general con la fórmula:



en donde R, R², R^{4a}, R^{4b}, Q i el índice j se definen en este
15 documento a continuación en el Cuadro IV.

CUADRO IV

20

Núm.	R	R ²	R ^{4a}	R ^{4b}	j	Q
181	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	H	1	fenilo
182	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	fenilo
183	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	NH ₂	1	fenilo
184	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	fenilo
185	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
186	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	fenilo
187	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	fenilo
188	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	fenilo
189	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	fenilo
190	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
191	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	H	1	4-OH-fenilo

84
86

5

10

15

20

192	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
193	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	NH ₂	1	4-OH-fenilo
194	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
195	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo
196	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	4-OH-fenilo
197	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
198	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-fenilo
199	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
200	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo
201	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	H	1	fenilo
202	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	fenilo
203	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	NH ₂	1	fenilo
204	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	fenilo
205	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
206	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	fenilo
207	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	fenilo
208	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	fenilo
209	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	fenilo
210	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
211	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	H	1	4-OH-fenilo
212	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
213	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	NH ₂	1	4-OH-fenilo
214	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
215	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo
216	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	4-OH-fenilo
217	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
218	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-fenilo
219	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
220	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo
221	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	H	1	fenilo
222	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	fenilo
223	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	NH ₂	1	fenilo
224	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	fenilo
225	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
226	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	fenilo
227	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	fenilo
228	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	fenilo
229	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	fenilo
230	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
231	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	H	1	4-OH-fenilo

85
87

5

10

15

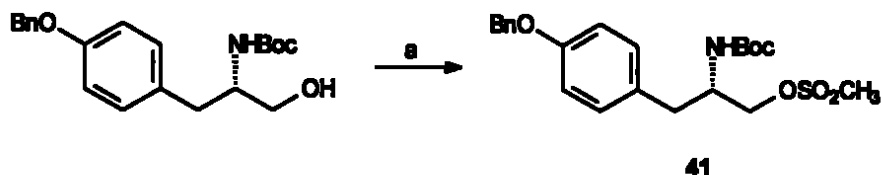
20

232	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
233	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	NH ₂	1	4-OH-fenilo
234	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
235	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo
236	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	4-OH-fenilo
237	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
238	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-fenilo
239	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
240	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo
241	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	H	1	fenilo
242	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	fenilo
243	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	NH ₂	1	fenilo
244	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	fenilo
245	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
246	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	fenilo
247	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	fenilo
248	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	fenilo
249	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	fenilo
250	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	fenilo
251	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	H	1	4-OH-fenilo
252	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
253	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	NH ₂	1	4-OH-fenilo
254	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
255	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo
256	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	H	1	4-OH-fenilo
257	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-fenilo
258	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-fenilo
259	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-fenilo
260	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-fenilo

Lo siguiente es un esquema para preparar ligandos para el receptor de melanocortina del primer aspecto de la Categoría II. Únicamente para propósitos ilustrativos y de ninguna manera como una limitación, este ejemplo utiliza R igual a 4-fluorofenilo, R² igual a [1,2,4]triazol-1-ilo, W¹ igual a ciclohexilo, y Q igual a 4-hidroxifenilo. El

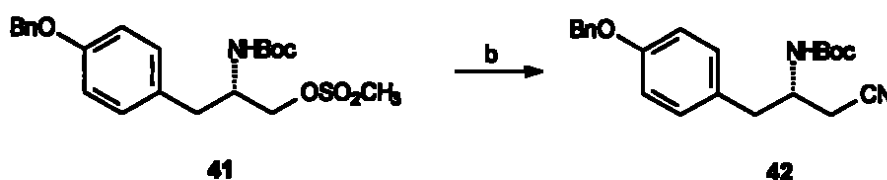
siguiente procedimiento de la presente invención utiliza el intermediario 18 para la etapa convergente, en donde la piperidina 4,4-sustituída se hizo reaccionar con el equilibrio del andamio del compuesto final.

5



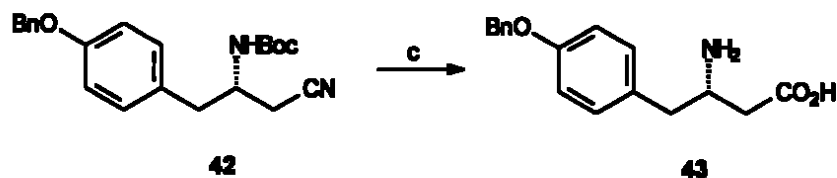
Reactivos y condiciones: (a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, TEA, CH_2Cl_2 ; 0 °C a 3 hr.

10



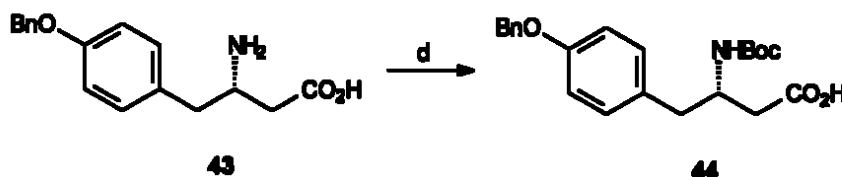
Reactivos y condiciones: (b) NaCN, DMF; 60 °C 18 hr.

15

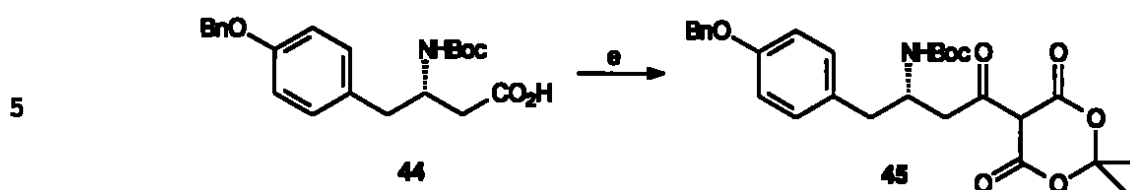


Reactivos y condiciones: (c) i) NaOH, MeOH/ H_2O ; ii) H_2O_2 , H_2O ; 95 °C.

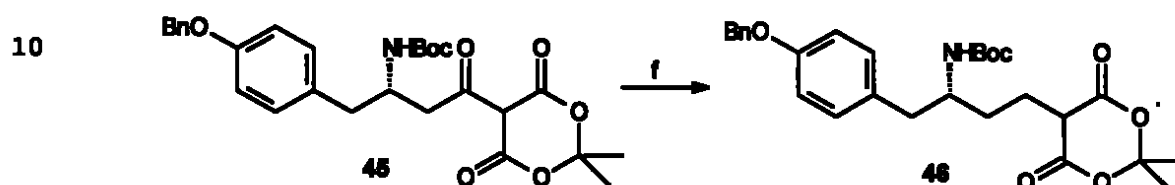
20



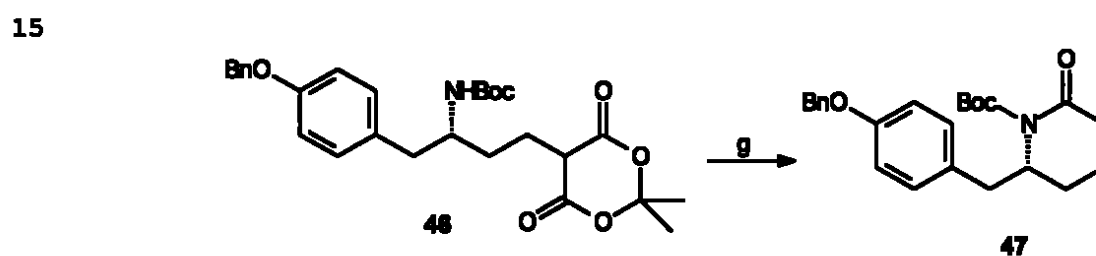
Reactivos y condiciones: (d) $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, dioxano/ H_2O ; 0 °C
18 hr.



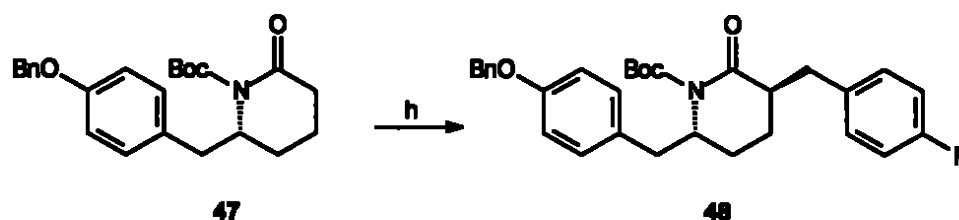
Reactivos y condiciones: (e) 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 ; -1 °C a ta 18 hr.



Reactivos y condiciones: (f) 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 ; -1 °C a ta 18 hr.



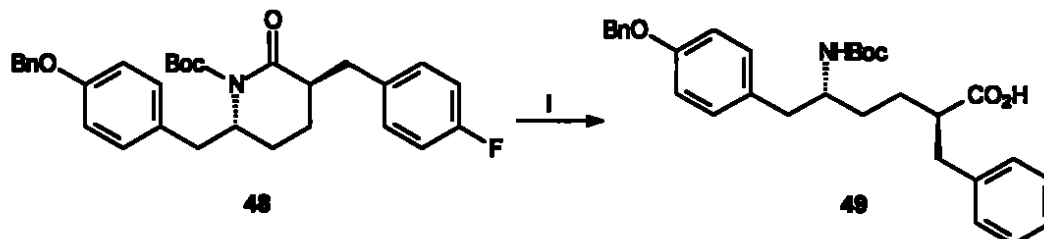
Reactivos y condiciones: (g) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, xileno,; 60 °C 2
20 hr.



Reactivos y condiciones: (h) I) NaBTMSAglyme, THF;

ii) bromuro de 4-fluorobencilo; de -70 °C a 0 °C
después -70 °C 1 hr.

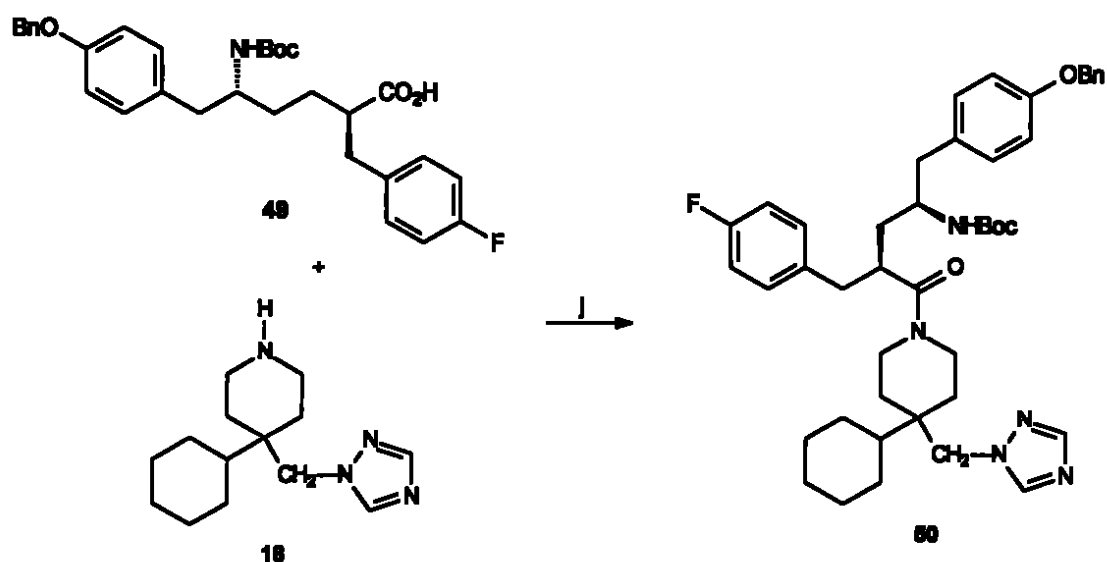
5



Reactivos y condiciones: (i) LiOH H₂O₂, THF, DMAP, CH₂Cl₂; -3
°C a ta 18 hr.

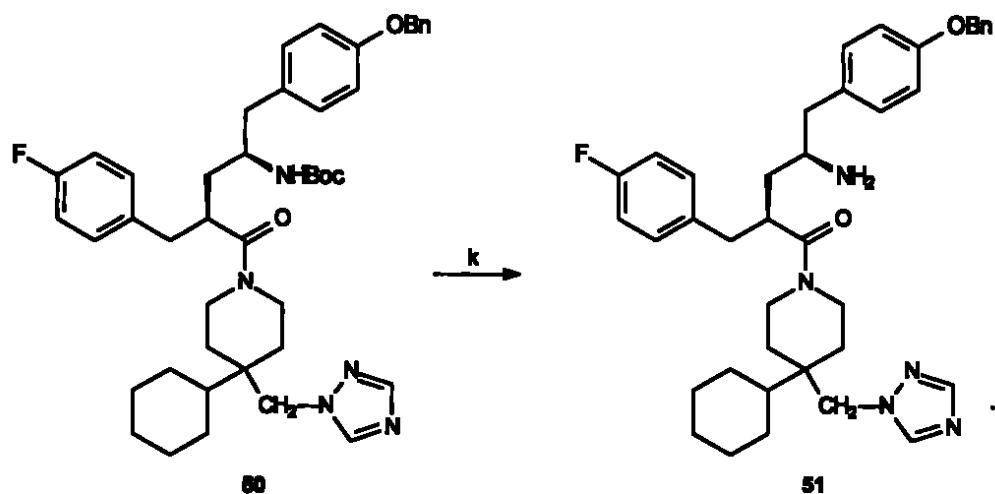
10

15



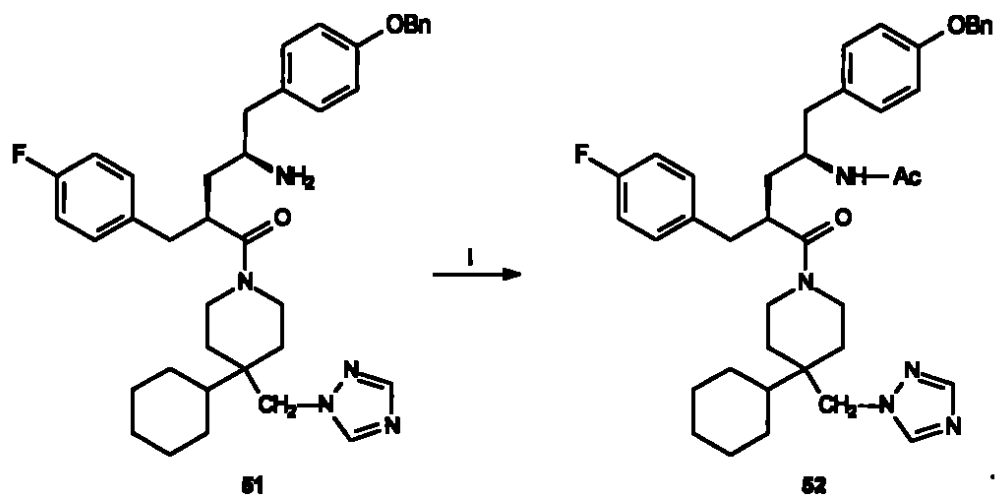
20 Reactivos y condiciones: (j) HOBT, NMM, EDCI, DMF, DIPEA; 0
°C a ta, 18 hr

5



Reactivos y condiciones: (k) TFA/CH₂Cl₂/H₂O. ta 1 hr.

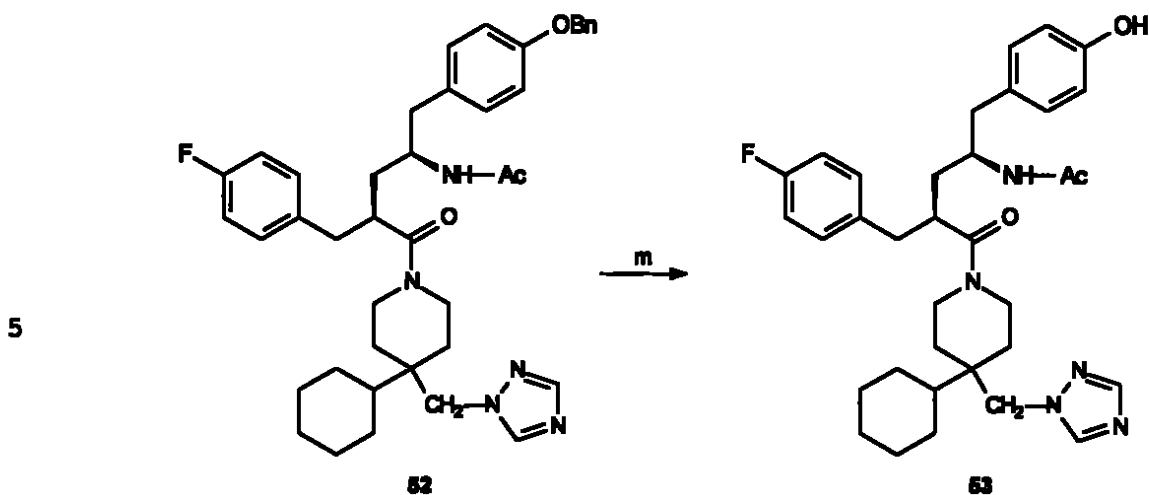
10



15

Reactivos y condiciones: (l) Ac₂O, MeOH TEA; 0 °C a ta, 1 hr.

20



Reactivos y condiciones: (m) H₂, Pd/C, EtOH; ta, 2 hr.

10 **EJEMPLO 4**

N-[5-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilometil-piperidin-1-il)-4-R-(4-fluoro-bencil)-1-S-(4-hidroxi-bencil)-5-oxo-pentil]-acetamida (53)

Preparación de éster 3-(4-benciloxi-fenil)-2-S-
 15 **tert-butoxicarbonilamino-propílico del ácido metanosulfónico**
 (41): A una solución fría (0 °C) de éster tert-butilico del
 ácido [2-(4-benciloxi-fenil)-1-S-hidroximetil-etil]-
 carbámico (102.3 g, 286.2 moles), trietilamina (126 mL, 90.4
 moles) en cloruro de metileno (2000 mL) se agregó ácido
 20 metanosulfónico anhídrido (55.4 g, 31.8 moles) en tres
 porciones durante una hora. Después que se termino con la
 adición, la solución resultante se agitó a 0 °C durante
 treinta minutos y después se dejó que se calentara a la
 temperatura ambiente durante noventa minutos. La solución se

enfrió de nueva cuenta a 0 °C y se extinguió con ácido clorhídrico acuoso 1N enfriado con hielo (1996 mL) y después se agitó vigorosamente a 0 °C durante quince minutos. La fase acuosa se retiró y extrajo con cloruro de metileno (500 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mL), secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener una pulpa delgada que se diluyó con hexanos (300 mL). El sólido resultante que se forma se recolectó mediante filtración, lavó con hexanos (50 mL) y se secó a pesos constantes in vacuo para obtener 119.6 g (96 % de rendimiento) del compuesto deseado que se usó sin ninguna otra purificación.

Preparación de éster tert-butílico del ácido [1-(4-benciloxi-bencil)-2-ciano-etil]-carbámico (42): A una solución de éster 3-(4-benciloxi-fenil)-2-S-tert-butoxicarbonilamino-propílico del ácido metanosulfónico, 41, (119.5 g, 274.5 moles), en *N,N*-dimetilformamida (1020 mL) se agregó cianuro de sodio (30.0 g, 612 moles). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante dieciocho horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (4400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2400 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (2 x 2000 mL) y con cloruro de sodio acuoso saturado (2000 mL). Las fases orgánicas se separaron,

92
94

secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó con sílice (acetato de etilo:hexanos a 2:3) para obtener 75.1 g (77.7 % de rendimiento) del compuesto deseado como un sólido.

Preparación de ácido 3-S-amino-4-(4-benciloxi-fenil)-butírico (43): A una suspensión de éster tert-butílico del ácido [1-(4-benciloxi-bencil)-2-ciano-etil]-carbámico, 42, (52.0 g, 142 moles) en metanol (1500 mL) se calentó a 45 °C y después se agregó agua (156 mL e hidruro de sodio acuoso al 50 % (312 mL 5960 moles). La solución resultante se calentó a 75 °C durante cinco horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. El metanol se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (1200 mL) y posteriormente se calentó a 90 °C. Entonces se agregó peróxido de hidrógeno (87 mL, solución en agua al 50 % en peso, 1500 moles) durante cuarenta minutos y la solución resultante se calentó a 95 °C durante dieciocho horas adicionales. Se agregó peróxido de hidrógeno adicional (40 mL, 690 moles) y la mezcla se calentó para someterla a reflujo durante cinco horas seguido de un enfriamiento a 40 °C. La mezcla de reacción se vertió con hielo (8000 mL) y después se acidificó a un pH 2.1 con ácido sulfúrico 2 M enfriado con hielo. La suspensión resultante se agitó

vigorosamente durante quince minutos y el sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó con agua (2 x 500 mL) y se secó a pesos constantes *in vacuo*. El producto sin refinar se usó sin ninguna otra purificación.

5 **Preparación de ácido 4-(4-benciloxifenil)-3-*S*-tert-butoxicarbonilamino-butírico (44):** A una solución de ácido 3-*S*-amino-4-(4-benciloxi-fenil)-butírico, **43**, (40.47 g, 142 moles) en 1,4-dioxano (1500 mL) se agregó trietilamina (108.8 mL, 780.6 moles), agua (1500 mL) y
10 carbonato de sodio e hidrógeno (23.6 g, 281 moles). La suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas para obtener una solución completa. La solución entonces se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota durante treinta minutos una solución de bicarbonato de di-
15 tert-butilo (53.3 g, 244 moles) en 1,4-dioxano (300 mL). Después que se termino con la adición, la solución resultante se agitó a 0 °C durante una hora y después se dejó que se calentara a la temperatura ambiente durante dieciocho horas. El solvente orgánico se retiró bajo presión
20 reducida y la fase acuosa se dividió entre agua (1000 mL) y acetato de etilo (1000 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se acidificó a un pH 2.1 mediante la adición lenta de sulfato de hidrógeno y potasio acuoso 1M (~760 mL). La fase acuosa se retiró y extrajo con acetato de etilo (2 x

94
96

500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 750 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida en un residuo que después se trituró con éter (400 mL). La mezcla se diluyó con hexanos (400 mL) y se concentró bajo presión reducida en una pulpa delgada. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, enjuagó con hexanos (2 x 100 mL) y se secó a pesos constantes *in vacuo* para obtener 49.2 g (90 % de rendimiento) del compuesto deseado que se usó sin ninguna otra purificación.

Preparación de éster tert-butilico del ácido [1-S-(4-benciloxi-bencil)-3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-3-oxo-propil]-carbámico (45): A una solución fría (-1 °C) de ácido 4-(4-benciloxifenil)-3-S-tertbutoxicarbonilamino-butírico, 44, (96.4 g, 251 moles) en cloruro de metileno (2500 mL) se agregó 4-dimetilaminopiridina (45.8 g, 375 moles), 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (39.9 g, 277 moles) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (72.5 g, 378 moles). La solución resultante se agitó a -1 °C durante noventa minutos y después se calentó a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (1000 mL), se enfrió a 0 °C y se lavó

98
97

sucesivamente con sulfato de potasio e hidrógeno 1M enfriado con hielo (3 x 700 mL), agua (1000 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1000 mL). Los orgánicos se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron
5 bajo presión reducida en un residuo amarillo. El residuo se disolvió en una mezcla al 1:1 de cloruro de metileno/éter (300 mL), diluyó con hexanos (150 mL) y después se concentraron bajo presión reducida en una pulpa delgada. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, enjuagó
10 con éter etílico (100 mL) y secó a pesos constantes *in vacuo* para obtener 120.0 g (94 % de rendimiento) del compuesto deseado que se usó sin ninguna otra purificación.

**Preparación de éster tert-butílico del ácido [1-R-(4-benciloxi-bencil)-3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-
15 i)-propil]-carbámico (46):** A una solución fría (0 °C) de éster tert-butílico del ácido [1-S-(4-benciloxi-bencil)-3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-3-oxo-propil]-carbámico, 45, (120.9 g, 236.3 moles) en cloruro de metileno (2300 mL) se agregaron en porciones durante cuarenta y cinco
20 minutos ácido acético (150 mL, 2620 moles) y borohidruro sódico (35.9 g, 949 moles). Después del termino de la adición, se agitó a 0 °C durante noventa minutos y después se dejó que se calentara a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió mediante la adición lenta

de agua (1000 mL) y después se retiró la fase acuosa y se
extrajo con cloruro de metileno (2 x 750 mL). Los orgánicos
combinados se lavaron sucesivamente con agua (2 x 1000 mL) y
cloruro de sodio acuoso saturado (3 x 1000 mL), se secaron y
5 filtraron con sulfato de magnesio anhidro y después se
concentraron bajo presión reducida. El producto sin refinar
se purificó mediante cromatografía con sílice en gel
(cloruro de metileno:acetato de etilo, 3:1-2:1). Las
fracciones puras se recolectaron y concentraron bajo presión
10 reducida en un residuo. El residuo se trituró con cloruro de
metileno (400 mL) y después se concentró a 0 °C en una pulpa
delgada. El sólido se recolectó mediante filtración, lavó
con éter etílico:hexanos al 1:1 (2 x 75 mL) y después se
secó a pesos constantes *in vacuo* para obtener 46.8 g (50 %
15 de rendimiento) del compuesto deseado.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 2-R-
(4-benciloxi-bencil)-6-oxo-piperidin-1-carboxílico (47): Una
suspensión de éster tert-butílico del ácido [1-R-(4-
benciloxi-bencil)-3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-
20 il)-propil]-carbámico, 46, (38.5g, 77.4 moles) en xilenos
(750 mL) se calentó para someterla a reflujo durante dos
horas para obtener una solución completa, después se enfrió
a 60 °C. Se agregaron bicarbonato de di-tert-butilo (11.5g,
52.7 moles) y 4-(dimetilamino)piridina (4.0g, 33 moles) y la

solución resultante se agitó a 60 °C durante dos horas y después se enfrió a 3 °C. La solución se lavó sucesivamente con sulfato de potasio e hidrógeno 1M enfriado con hielo (230 mL), agua (200 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). Los orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro, filtraron y después se concentraron bajo presión reducida en un residuo color amarillo pálido. El producto sin refinar se purificó mediante cromatografía con sílice en gel (cloruro de metileno:acetato de etilo al 4:1-3:1) y las fracciones puras se recolectaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter etílico (200 mL), la solución resultante se diluyó con hexanos (100 mL) y después se concentró a 0 °C al vacío en una pulpa delgada. El sólido se recolectó mediante filtración, enjuagó con éter etílico al 5 % en hexanos (100 mL) y después se secó a pesos constantes al vacío para obtener 26.5 g (87 % de rendimiento) del compuesto deseado. ¹H NMR (500MHz) 1.52 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 4H). ¹³C NMR (125MHz) 17.11, 24.69, 28.19, 34.53, 39.14, 57.40, 70.23, 83.06, 115.18, 127.56, 128.07, 128.70, 130.29, 130.40, 137.20, 152.98, 157.80, 171.62. MS (ESI) m/z 418

(M+Na⁺). Análogos calculados. para C₂₄H₂₉NO₄: C, 72.89; H, 7.39; N, 3.54, determinado como: C, 72.97; H, 7.44; 3.53.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 6-R-(4-benciloxi-bencil)-3-R-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-piperidin-
1-carboxílico (48): A una solución fría (-70 °C) de éster
 5 **tert-butílico del ácido 2-R-(4-benciloxi-bencil)-6-oxo-**
piperidin-1-carboxílico, 47, (12.0 g, 30.3 moles), en THF
(240 mL) y etilenglicol dimetileter (240 mL) se agregó
bis(trimetilsilil)-amida sódica (33 mL, solución al 1M en
 10 **THF, 33 moles). La solución resultante se calentó a 0°C**
durante treinta minutos, después se enfrió a -70 °C y se
agregó bromuro de 4-fluorobencilo (5.2 g, 27.5 moles). La
solución resultante se agitó a -70 °C durante cuarenta
minutos y después se extinguió con cloruro de amonio acuoso
 15 **saturado (200 mL). Los solventes orgánicos se retiraron bajo**
presión reducida y la fase acuosa restante se extrajo con
acetato de etilo (1000 mL). La fase orgánica se separó y
lavó con agua (200 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado
s(200 mL). Los orgánicos se secaron con sulfato de magnesio
 20 **anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida.**
El producto sin refinar se purificó con sílice para obtener
11.5 g (38 % de rendimiento) del compuesto de título como un
sólido incoloro. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.35-1.93 (m, 4H),

1.63 (s, 9H), 2.35-3.10 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.85-7.50 (m, 13H).

Preparación de ácido 2-R-bencil-6-(4-benciloxi-fenil)-5-R-tert-butoxi-carbonilamino-hexanoico (49): A una
5 solución fría (-3 °C) de éster tert-butilico del ácido 6-R-(4-benciloxi-bencil)-3-R-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-piperidin-1-carboxílico, 48, (11.5g, 22.9 moles), en THF (150 mL) se agregó lentamente monohidrato de hidróxido de litio (3.7g, 88 moles) para mantener la temperatura de reacción entre -3
10 °C y +3 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante cinco minutos y después se agregó durante cinco minutos una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (12 mL). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una hora y después se agitó durante
15 dieciocho horas. El solvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo restante se dividió entre cloruro de metileno (1000 mL) y agua (400 mL). Entonces se agregó sulfato de potasio e hidrógeno (200 mL, solución al 1M) y los orgánicos se separaron y lavaron con sulfato de sodio e
20 hidrógeno acuoso al 10 % (2 x 500 mL), agua (500 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (500 mL). Los orgánicos se separaron, secaron y filtraron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 10.8 g (91 % de rendimiento) del compuesto de título

como un sólido incoloro. ^1H NMR (DMSO 300MHz) δ 1.10-1.75 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.42-2.90 (m, 5H), 3.30-3.70 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.90-7.55 (m, 13H). ^{13}C NMR (DMSO 75MHz) ppm 28.65, 28.95, 32.51, 37.68, 47.27, 52.12, 5 69.84, 77.96, 128.29, 128.42, 129.09, 130.73, 131.17, 131.28, 132.13, 136.40, 137.98, 156.04, 157.36, 159.91, 163.12, 176.84. MS (ESI) m/z 522 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido [1-*S*-(4-benciloxi-bencil)-5-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-4-*R*-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-pentil]-carbámico (50): A una solución de ácido 6-(4-benciloxi-fenil)-5-*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-2-*R*-(4-fluoro-bencil)-hexanoico, 49, (110 mg, 0.21 moles), 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidina, 18, (50 mg, 0.20 10 moles), 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0.40 moles), 4-metilmorfolina (88 μl , 0.80 moles) en *N,N*-dimetilformamida (7 mL) se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (50 mg, 0.26 moles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se agregó cloruro de amonio acuoso. La 20 reacción se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos se separaron, secaron con sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener 111 mg

(74 % de rendimiento) del compuesto deseado. MS (ESI) m/z 752, (M+H⁺).

Preparación de 5-S-amino-6-(4-benciloxi-fenil)-1-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-R-(4-fluoro-bencil)-hexan-1-ona (51): Una solución lista para usarse de ácido trifluoroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1, 6 mL) se agregó a éster tert-butílico del ácido [1-S-(4-benciloxi-bencil)-5-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-4-R-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-pentil]-carbámico (100 mg, 0.13 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida y después se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se separó y concentró bajo presión reducida. El material crudo se utiliza sin purificación adicional.

Preparación de N-[1-S-(4-benciloxi-bencil)-5-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-4-R-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-pentil]-acetamida (52): A una solución fría (0 °C) de la 5-S-amino-6-(4-benciloxi-fenil)-1-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-R-(4-fluoro-bencil)-hexan-1-ona, 51, y trietilamina (54 mL, 0.39 moles) en metanol (5 mL) se agregó gota a gota anhídrido acético (39 mL, 0.41 moles). La mezcla se agitó

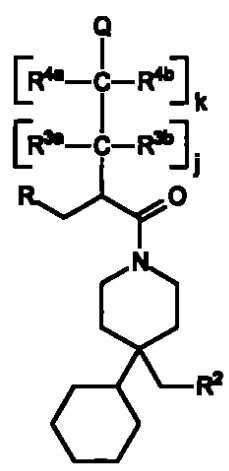
durante una hora a la temperatura ambiente. Bajo presión reducida se retiraron la trietilamina, anhídrido acético y el solvente. El producto sin refinar se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z 694, (M+H⁺).

5 **Preparación de N-[5-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-4-R-(4-fluoro-bencil)-1-S-(4-hidroxi-bencil)-5-oxo-pentil]-acetamida (53):**

A una solución de N-[1-S-(4-benciloxi-bencil)-5-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-4-R-
10 (4-fluoro-bencil)-5-oxo-pentil]-acetamida, 52, (100 mg) en etanol (4 mL) se agregó paladio al 10 % en carbono (120 mg) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se purgó con hidrógeno y después se agitó durante dos horas bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión atmosférica. La mezcla
15 de reacción después se filtró a través de una almohadilla corta del celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener 170 mg del compuesto deseado como la sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI) m/z 604,
20 (M+H⁺).

El segundo aspecto de la Categoría II se relaciona con los compuestos que tienen la fórmula:

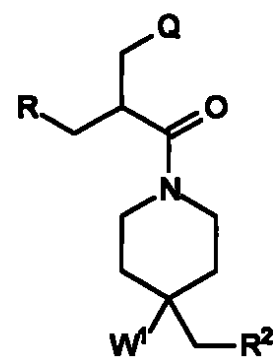
5



en donde ya sea R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se toman juntas para formar una unidad carbonilo. Los siguientes son ejemplos no restrictivos que particularmente señalan ejemplos de compuestos que comprenden el segundo aspecto de los análogos de la Categoría II.

Los compuestos en donde R^{3a} y R^{3b} son cada hidrógeno, j es igual a 1; k es igual a 0, estos compuestos tienen la fórmula:

20



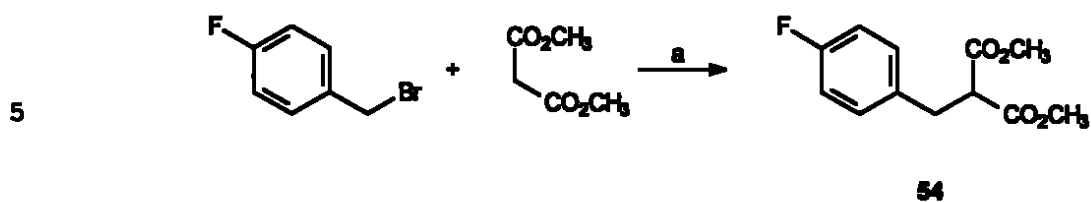
en donde R , R^2 y Q se definen en este documento de la siguiente manera en el Cuadro V.

104
106

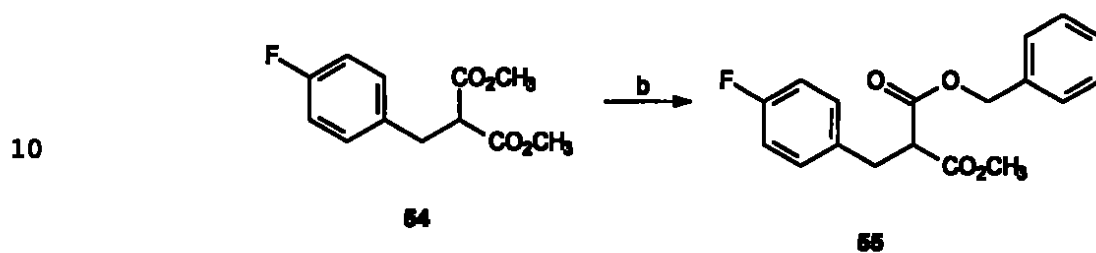
CUADRO V

Núm.	R	R ^a	W ^a	Q
	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CO ₂ H
262	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH ₂
263	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHCH ₃
264	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH(CH ₃) ₂
265	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHSO ₂ CH ₃
266	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CO ₂ H
267	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONH ₂
268	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONHCH ₃
269	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONH(CH ₃) ₂
270	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONHSO ₂ CH ₃
271	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CO ₂ H
272	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH ₂
273	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHCH ₃
274	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH(CH ₃) ₂
275	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHSO ₂ CH ₃
276	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CO ₂ H
277	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH ₂
278	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHCH ₃
279	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH(CH ₃) ₂
280	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHSO ₂ CH ₃
281	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CO ₂ H
282	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONH ₂
283	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONHCH ₃
284	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONH(CH ₃) ₂
285	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	ciclohexilo	-CONHSO ₂ CH ₃
286	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CO ₂ H
287	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH ₂
288	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHCH ₃
289	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONH(CH ₃) ₂
290	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	ciclohexilo	-CONHSO ₂ CH ₃
291	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CO ₂ H
292	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH ₂
293	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHCH ₃
294	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH(CH ₃) ₂
295	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHSO ₂ CH ₃
296	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CO ₂ H
297	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH ₂
298	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHCH ₃
299	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH(CH ₃) ₂
300	4-clorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHSO ₂ CH ₃
301	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CO ₂ H
302	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH ₂
303	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHCH ₃
304	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH(CH ₃) ₂
305	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHSO ₂ CH ₃
306	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CO ₂ H
307	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH ₂
308	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHCH ₃
309	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH(CH ₃) ₂
310	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHSO ₂ CH ₃
311	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CO ₂ H
312	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH ₂
313	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHCH ₃
314	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH(CH ₃) ₂
315	4-fluorofenilo	2H-tetrazol-5-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHSO ₂ CH ₃
316	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CO ₂ H

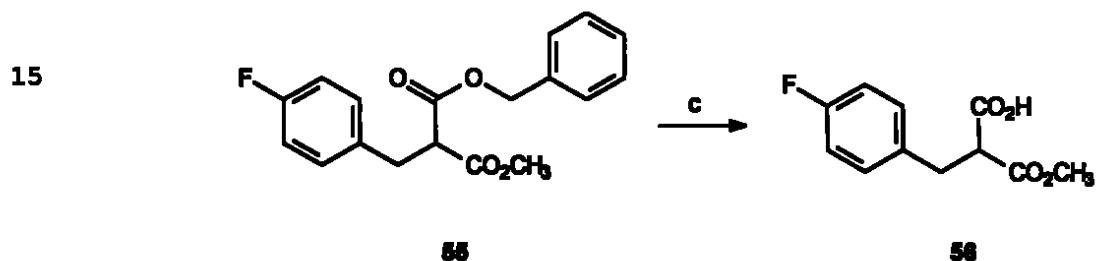
317	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH ₂
318	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHCH ₃
319	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONH(CH ₃) ₂
320	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo	piperidin-4-ilo	-CONHSO ₂ CH ₃



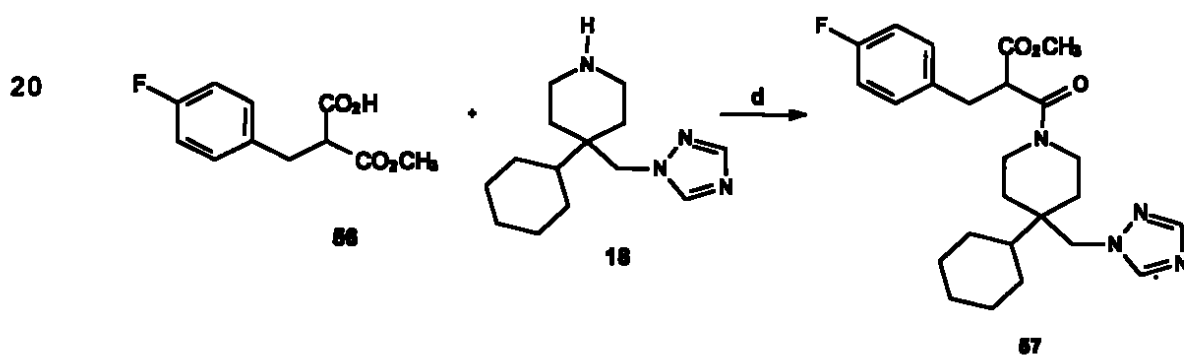
Reactivos y condiciones: (a) Na, MeOH; reflujo 2 hr.



Reactivos y condiciones: (b) lipozima, alcohol bencílico; 40 °C 18 hr.

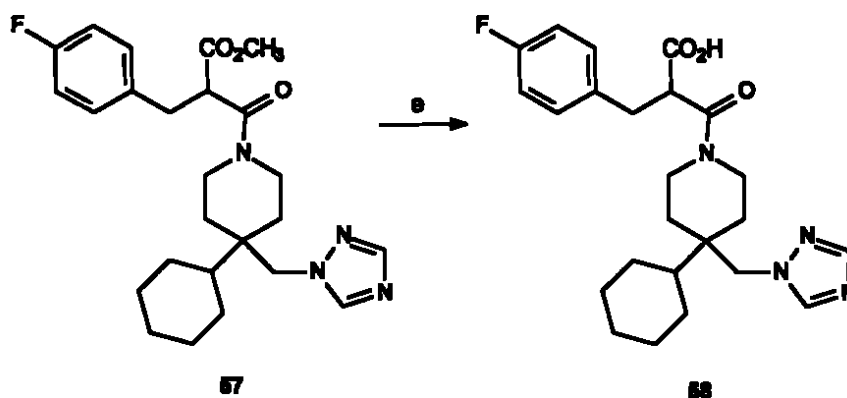


Reactivos y condiciones: (c) 5 % Pd/C, hexano/tolueno; ta.



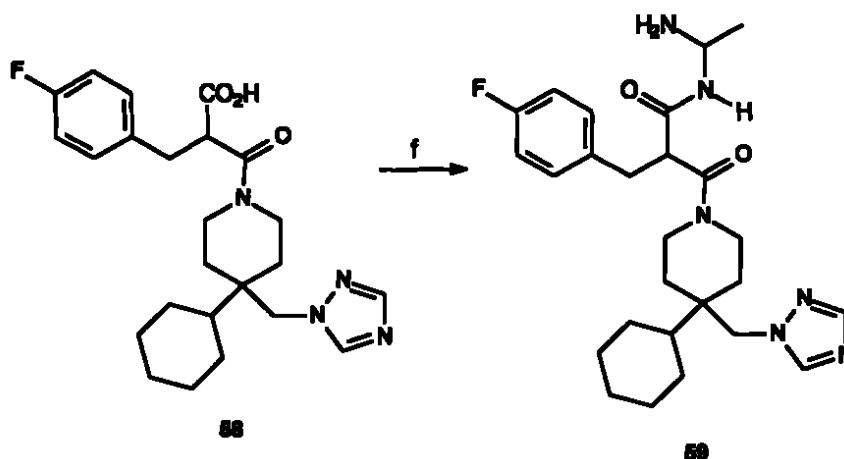
Reactivos y condiciones: (d) HOBt, NMM, EDCI; ta 18 hr.

5



Reactivos y condiciones: (e) LiOH, THF/H₂O; ta 18 hr.

10



15 Reactivos y condiciones: (f) etan 1,1-diamina, EDCI, NMM,
HOBT; ta 12 hr.

EJEMPLO 5

20 N-(1-aminoetil)-3-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-
piperidin-1-il-2-(4-fluorobencil)-3-oxo-propionamida (59)

Preparación de éster dimetílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-malónico (54): A una solución de metanol anhidro (250 mL) se agregó por partes metal sódico (2.875 g, 0.125 moles) hasta que haya terminado la evolución del gas.

Se agregó gota a gota malonato de dimetilo (16.5 g, 0.125 moles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó gota a gota bromuro de 4-fluorobencilo (23.8 g, 0.126 moles) y la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mayor parte del solvente se retiró al vacío, y se agregó HCl acuoso. La solución se extrajo con CHCl₃, secó y se retiró el solvente *in vacuo*. La destilación del material sin refinar bajo presión reducida proporcionó el compuesto deseado que se usó sin ninguna otra purificación.

10 **Preparación de éster metílico y éster bencílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-malónico (55):** Se agregó lipozima (4.0 g) a una solución de éster dimetílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-malónico, 54, (1.0, 4.7 moles) y alcohol bencílico (2.9 mL) en hexano (30 mL). La suspensión se agitó a 40 °C y 200 rpm. Después de 18 horas, se filtró la reacción, se retiró el solvente *in vacuo* y el producto sin refinar se purificó con sílice par obtener el producto deseado que se usó sin ninguna otra purificación.

20 **Preparación de éster monometílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-malónico (56):** Se agregó Pd/C al 5 % (64 mg) a una solución de éster metílico y éster bencílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-malónico, 55, (126 mg, 0.4 moles) en hexano/tolueno al 1:1 (20 mL). La hidrogenación se llevo a cabo a la temperatura ambiente hasta que la materia prima se

108
110

consumió. El catalizador se retiró mediante filtración y se retiró el solvente al vacío para obtener el producto deseado que se usó sin ninguna otra purificación.

Preparación de éster metílico del ácido 3-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-(4-fluorobencil)-3-oxo-propiónico (57): A una solución de éster monometílico del ácido 2-(4-fluoro-bencil)-malónico, 56, (47.5 mg, 0.21 moles), 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidina, 18, (50 mg, 0.20 moles), 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0.40 moles), 4-metilmorfolina (88 μ l, 0.80 moles) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (50 mg, 0.26 moles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se agregó cloruro de amonio acuoso. La reacción se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos se separaron y secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante un HPLC preparativo para obtener el compuesto deseado.

Preparación de ácido 3-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-(4-fluorobencil)-3-oxo-propiónico (58): A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-(4-fluorobencil)-3-oxo-propiónico, 57, (456 mg, 1

109
111

moles) en THF/H₂O (2:1) a la temperatura ambiente se agregó LiOH (1.5 equiv.). La reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta que la materia prima se consumió. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante un HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado.

Preparación de N-(1-aminoetil)-3-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-(4-fluorobencil)-3-oxo-propionamida (59): A una mezcla de 3-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-(4-fluorobencil)-3-oxo-propiónico, 58, (442 mg, 1 moles) y etan 1,1-diamina (60 mg, 1 moles) se agregó 1-hidroxibenzotriazol (48.5 mg, 1.1 moles), 4-metilmorfolina (176 μ L, 1.6 moles) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Entonces se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (200 mg, 1.04 moles) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en una mezcla de agua/CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, secó y concentró para obtener un producto sin refinar que se purificó mediante un HPLC de fase inversa para producir el producto deseado.

Para los compuestos de la Categoría II, otras unidades R² adecuadas incluyen -NHC(=NH)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(=NCH₃)NH₂ o -NHC(=NCN)NHNO₂. Otras unidades Q adecuadas incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrodisoquinolinilo,

imidazolilo y triazolilo. Para el primer aspecto de la Categoría II, el índice j puede ser 0, 1 ó 2.

FORMULACIONES

5 La presente invención también se relaciona con composiciones o formulaciones que comprenden los ligandos para el receptor de melanocortina de conformidad con la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención están constituidas por:

- 10 a) Una cantidad eficaz de uno o más ligandos para el receptor de melanocortina de conformidad con la presente invención, y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Las composiciones de esta invención se brindan habitualmente en forma de dosificación unitaria. Para los propósitos de la presente invención, el término "forma de dosificación unitaria" se define como que comprende una cantidad eficaz de uno o más ligandos para el receptor de

20 melanocortina. Las composiciones de la presente invención contienen en una modalidad de aproximadamente 1 mg a 750 mg de uno o más ligandos para el receptor de melanocortina, mientras que en otras modalidades, las composiciones

comprenden de aproximadamente 3 mg a 500 mg o de aproximadamente 5 mg a 300 mg respectivamente.

Para fines de la presente invención, el término "excipiente" y "portador" se usan indistintamente a lo largo de la descripción de la presente invención y se definen aquí como "ingredientes que se usan en la práctica al formular una composición farmacéutica segura y eficaz".

El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para suministrar un producto farmacéutico seguro, estable y funcional y que no sólo funcionan como una porción del portador total, sino también como medio para lograr la absorción eficaz por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede desempeñar un rol tan sencilla y directa como la de ser una carga inerte o la de un excipiente en el sentido que se utiliza en la presente como parte de un sistema estabilizador de pH o un recubrimiento que asegure el suministro seguro de los ingredientes al estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención tienen potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas mejoradas, así como también una biodisponibilidad oral mejorada.

Los ejemplos no restrictivos de sustancias que pueden servir como los excipientes farmacéuticamente

aceptable o componentes de los mismos, son: azúcares, *inter alia*, lactosa, glucosa y sacarosa, sorbitol, manitol; almidones, *inter alia*, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, *inter alia*, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; 5 malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, como por ejemplo, ácido esteárico y estearato de magnesio; aceites vegetales, propilenglicol, glicerina y polietilenglicol; agar; ácido algínico; agentes humectantes y lubricantes, 10 *inter alia*, laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes para el tableteado, estabilizantes; antioxidantes; conservadores; agua libre de pirógenos; salina isotónica y amortiguadores.

Técnicas de formulación farmacéutica estándar se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Ciencias 15 farmacéuticas de Remington), Mack Publishing Company, Easton, Pa., última edición y en *Peptide and Protein Drug Delivery* (Entrega de fármacos péptidos y proteicos), Marcel Dekker, NY, 1991. Formas de dosificación útiles para 20 elaborar las composiciones de la presente invención o que son compatibles con los métodos de uso descritos más adelante en este documento se describen en las siguientes referencias, todas se incorporan por su sola mención: *Modern Pharmaceutics* (Farmacéutica moderna), Capítulo 9 y 10

(Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y col.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Formas de dosaje farmacéutico: tabletas), (1981); y Ansel: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* (Introducción a formas de dosaje farmacéutico), 2a. edición (1976).

La presente invención también se refiere a formas de los presentes compuestos, los cuales bajo las condiciones fisiológicas normales de humanos o mamíferos superiores liberan los compuestos que se describen en la presente. Una iteración de este aspecto incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los análogos que se describen aquí. Para propósitos de compatibilidad con el modo de suministro, los excipientes y similares, el formulador puede escoger una forma de sal de los análogos presentes, ya que los compuestos mismos son la especie activa que alivia los procesos de enfermedad descritos en la presente.

Se relacionan a este aspecto las distintas formas precursoras o "profármacos" de los análogos de la presente invención. Puede resultar deseable formular los compuestos de la presente invención como una especie química que por si sola no sea un ligando para el receptor de melanocortina de la forma en que se describe en este documento, sino que en lugar de eso sean formas de los presentes análogos que

cuando se suministran al cuerpo de un humano o a un mamífero de los llamados superiores experimentarán una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo, *inter alia*, enzimas presentes en el estómago, plasma sanguíneo, estas reacciones químicas liberan el análogo progenitor. O 5 alternativamente, esta forma "profármaco" puede cruzar la barrera sangre/cerebro antes de experimentar un cambio que libere el ligando para el receptor de melanocortina en su forma activa. El término "profármaco" se refiere a las 10 especies que se convierten en vivo en el compuesto farmacéutico activo.

MÉTODO DE USO

La presente invención también se relaciona con un 15 método para controlar una o más enfermedades o condiciones en mamíferos moduladas por el receptor de melanocortina o mediadas por el receptor de melanocortina MC-3 o MC-4, este método comprende la etapa de administrar a un ser humano o un mamífero superior una cantidad eficaz de una composición 20 que comprende uno o más ligandos para el receptor de melanocortina de conformidad con la presente invención.

Ya que los ligandos para el receptor de melanocortina de la presente invención pueden suministrarse de una manera en la que más de un sitio de control puede

alcanzarse, puede modularse más de un trastorno al mismo tiempo. Los ejemplos no restrictivos de enfermedades que son afectadas por un antagonista o agonista que estimulan el receptor de MC-3 o MC-4, son: obesidad y otros trastornos de peso corporal, *inter alia*, anorexia y caquexia. Al utilizar los ligandos para el receptor de melanocortina de la presente invención se afectará, por lo tanto, una gama de enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes que son consecuencia de trastornos de peso corporal, *inter alia*, resistencia de insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus Tipo-2, enfermedad de arteria coronaria, presión sanguínea elevada, hipertensión, dislipidemia, cáncer (por ejemplo, cáncer de endometrial, cervical, ovárico, de mama, de próstata, vesicular, del colón), irregularidades menstruales, hirsutismo, infertilidad, enfermedad de la vejiga, enfermedad restrictiva del pulmón, apnea del sueño, gota, osteoartritis y enfermedad tromboembólica.

Los ligandos para el receptor MC-3 y MC-4 también son eficaces para tratar desordenes relacionados con el comportamiento, memoria (incluido el aprendizaje), función cardiovascular, inflamación, sepsis, choque cardiogénico e hipovolémico, disfunción sexual, erección del pene, atrofia muscular, crecimiento y reparación del nervio, crecimiento fetal intrauterino y lo similar.

Aunque los ligandos para el receptor de melanocortina de la presente invención son entidades químicas discretas, el método de suministro o el método de uso se puede acoplar con otros sistemas de suministro de fármacos adecuados. Por ejemplo, una técnica de suministro de fármaco útil para los compuestos de la presente invención es la conjugación del compuesto con una molécula activa capaz de ser transportada a través de un portador biológico (véase por ejemplo, Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Research* (Investigación farmacéutica), Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995)). Un ejemplo específico constituye el acoplamiento del compuesto de la invención con los fragmentos de insulina para lograr su transportación a través de la barrera sangre-cerebro (Fukuta, M., y col. *Pharmaceutical Res.* (Investigación farmacéutica), Vol. 11, págs. 1681-1688 (1994)). Para revisiones generales de las tecnologías para el suministro de fármaco para los compuestos de la invención véase Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Res.* (Investigación farmacéutica), Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995) y Pardridge, W. M., *Pharmacol. Toxicol.* (*Farmacol. Tox.*), Vol. 71, págs. 3-10 (1992).

PROCEDIMIENTOS

La eficacia de los compuestos de la presente invención se puede evaluar, por ejemplo mediante una medición de las constantes de inhibición de citocinas, K_i , y los valores IC_{50} se pueden obtener por cualquier método escogido por el formulador.

Ejemplos no restrictivos de formas adecuadas de evaluación incluyen:

- i) Análisis enzimático en sustratos por radiación UV-visible según lo describe L. Al Reiter en *Int. J. Peptide Protein Res.* (Diario internacional de invest. en proteínas péptidas), 43: 87-96 (1994).
- ii) Análisis enzimático de sustratos fluorescentes según lo describe Thornberry y col. en *Nature* (Naturaleza), 356: 768-774 (1992).
- iii) Análisis de células mononucleares de sangre periférica según se describe en la patente de los EE.UU. 6,204,261 B1 de Batchelor y col. concedida el 20 de marzo de 2001.
- iv) Acumulación de los elementos segundos mensajeros como lo son: cAMP descritos por

Chen y col., *Anal Biochem (Anal. Bioquim.)*,
226, 349-54, (1995).

Cada una de las publicaciones anteriores se
considera incorporada en esta descripción como referencia.

5 La actividad funcional (*in vitro* pre-cribado) se
puede evaluar usando diversos métodos conocidos en el campo
técnico. Por ejemplo, la medición del segundo mensajero,
cAMP, descritos en la referencia (iv) anterior, la
evaluación mediante técnicas de Cytosensor Microphysiometer
10 (microfisiometro citosensor) (Boyfield y col. 1996), o al
usar los compuestos de la invención solos o en combinación
con péptidos MSH naturales o sintéticos.

Los compuestos de la presente invención
interactuarán, de preferencia (es decir, selectivamente) con
15 los receptores de MC-4 y/o MC-3, con respecto a otros
receptores de melanocortina. La selectividad es
particularmente importante cuando los compuestos se
administran a humanos o a otros animales con el fin de
minimizar el número de efectos secundarios asociados con su
20 administración. La selectividad por MC-3/MC-4 se define aquí
como la relación del EC₅₀ del compuesto por un receptor de
MC-1 ("EC₅₀-MC-1") con respecto a la EC₅₀ del compuesto para
el receptor de MC-3 (EC₅₀-MC-3) / MC-4 (EC₅₀-MC-4) los

valores de EC₅₀ se determinarán como se describió arriba. Las fórmulas son las siguientes:

$$\text{selectividad por MC-3} = [\text{EC}_{50}\text{-MC-1}] / [\text{EC}_{50}\text{-MC-3}]$$

$$\text{selectividad por MC-4} = [\text{EC}_{50}\text{-MC-1}] / [\text{EC}_{50}\text{-MC-4}]$$

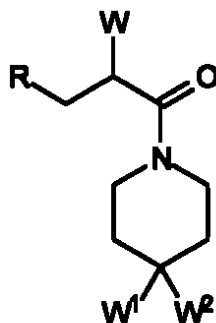
5 Para los propósitos de la presente invención, en este documento se define un ligando (análogo) para el receptor como que es "selectivo para el receptor de MC-3" cuando la "selectividad por MC-3" en la proporción antes mencionada es por lo menos aproximadamente 10. En otros
10 tratamientos, métodos o composiciones este valor es por lo menos aproximadamente 100, mientras que en todavía otras modalidades de la presente invención la selectividad es por lo menos aproximadamente 500.

 Un compuesto se define en este documento como que
15 es "selectivo para el receptor de MC-4" cuando la "selectividad por MC-3" en la proporción antes mencionada es por lo menos aproximadamente 10. En otros tratamientos, métodos o composiciones este valor es por lo menos aproximadamente 100, mientras que en todavía otras
20 modalidades de la presente invención la selectividad es por lo menos aproximadamente 500.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; el compuesto tiene la fórmula:

10



caracterizado porque R es una unidad hidrocarbilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo formado por:

15

- a) Anillos carbocíclicos no aromáticos;
- b) anillos carbocíclicos aromáticos;
- c) anillos carbocíclicos no aromáticos; y
- d) anillos heterocíclicos aromáticos;

W es una unidad colgante que tiene la fórmula:

20



caracterizado porque Q es hidrógeno o una unidad sustituida o no sustituida seleccionada de:

- i) Alquilo de lineal o ramificado C₁-C₂₂;

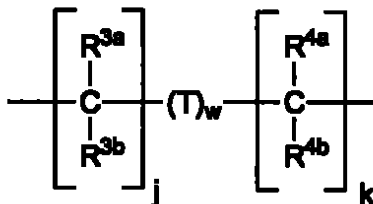
12A
12B

- ii) alqueno lineal o ramificado C₂-C₂₂;
- iii) alquino lineal o ramificado C₂-C₂₂;
- iv) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- v) anillos heterocíclicos no aromáticos C₃-C₈;
- 5 vi) anillos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₄;
- vii) anillos carbocíclicos no aromáticos C₁-C₇;
- viii) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- xix) -(CH₂)_mCO₂R⁸;
- xx) -(CH₂)_mC(O)N(R⁸)₂; y
- 10 xxi) -SO₂R⁹;

cada R⁸ es hidrógeno; alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no sustituido C₁-C₆; -OH; -SO₂R⁹, y mezclas de éstos; R⁹ es alquilo o fenilo C₁-C₄; el índice m es 0, 1 ó 2;

L es un grupo enlazante que tiene la fórmula:

15



20 T se selecciona del grupo que consta de:

- i) -NR⁶S(O)₂-;
- ii) -S(O)₂NR⁶-; y
- iii) mezclas de éstos;

el índice w es 0 ó 1;

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} cada uno independientemente es:

- i) Hidrógeno;
- ii) alquilo cíclico, lineal o ramificado C_1-C_4 ;
- iii) $-N(R^6)_2$;
- 5 iv) $-NR^6C(Y)R^6$;
- v) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} a R^{4b} pueden tomarse juntos para formar una unidad carbonilo; y
- vi) mezclas de los mismos;

Y es $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $=NR^6$, $=NOH$ y mezclas de éstos; el
 10 índice j es de 0 a 3; el índice k es de 0 a 3;

W^1 es una unidad colgante que tiene la fórmula:

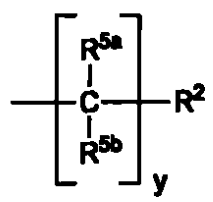


R^1 es:

- 15 i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos C_3-C_8 ;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos C_6-C_{14} ;
- 20 iv) anillos heterocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos C_1-C_7 ; o
- v) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos C_3-C_{13} ;

el índice x es de 0 a 10;

W² es una unidad colgante que tiene la fórmula:



5

R² es:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C₃-C₈;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₄;
- 10 iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C₁-C₇;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- vi) -C(Y)R⁶;
- vii) -C(Y)₂R⁶;
- 15 viii) -C(Y)N(R⁶)₂;
- ix) -C(Y)NR⁶N(R⁶)₂;
- x) -CN;
- xi) -CNO;
- xii) -[C(R⁷)₂]C(R⁷)₂;
- 20 xiii) -N(R⁶)₂;
- xiv) -NR⁶CN;
- xv) -NR⁶C(Y)R⁶;
- xvi) -NR⁶C(Y)N(R⁶)₂;
- xvii) -NHN(R⁶)₂;

- xviii) $-\text{NHOR}^6$;
- xix) $-\text{NCS}$;
- xx) $-\text{NO}_2$;
- xxi) $-\text{OR}^6$;
- 5 xxii) $-\text{OCN}$;
- xxiii) $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$;
- xxiv) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, y mezclas de éstos;
- xxv) $-\text{SCN}$;
- xxvi) $-\text{SO}_3\text{M}$;
- 10 xxvii) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
- xxviii) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- xxix) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;
- xxx) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)\text{R}^6$;
- xxxi) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)_2$;
- 15 xxxii) y mezclas de éstos;

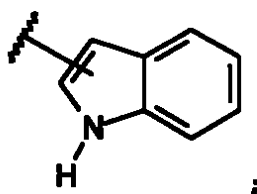
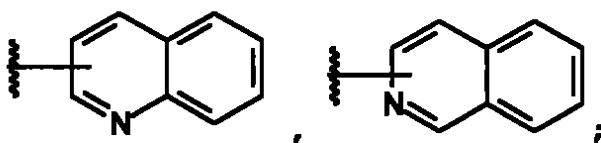
R^{5a} y R^{5b} son cada uno hidrógeno, o R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar una unidad carbonilo; Y es lo mismo que en lo anterior ($-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^6$, $=\text{NOH}$ y mezclas de éstos); R^6 es hidrógeno, alquilo cíclico, lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 20 alqueno lineal $\text{C}_2\text{-C}_4$, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y mezclas de éstos; M es hidrógeno o un catión formador de sal;
 el índice y es de 0 a 10.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R es una

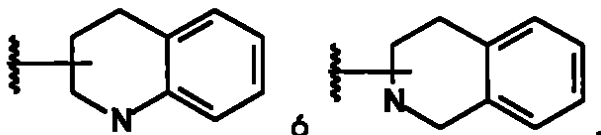
unidad arilo sustituido o no sustituido seleccionada del grupo formado por: fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metilfenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, naftalen-1-ilmetilo, naftalen-2-ilmetilo, 1-hidroxinaftalen-
5 2-ilmetilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo y piridinilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Q es un
10 heterociclo de anillo fusionado sustituido o no sustituido que comprenden un átomo de nitrógeno; el heterociclo se selecciona de:

15



20

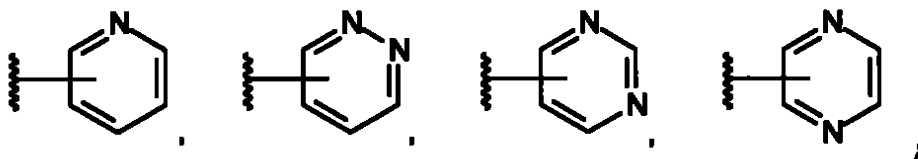


4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Q es un

heterociclo de anillo fusionado sustituido o no sustituido
que comprenden dos átomos de nitrógeno; este heterociclo se
selecciona de:

A) Anillos de 6 miembros que tienen la fórmula:

5

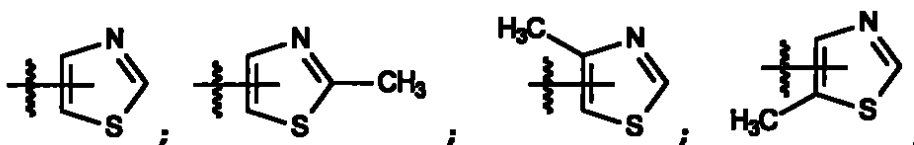


B) anillos de 5 miembros que tienen la fórmula:

10

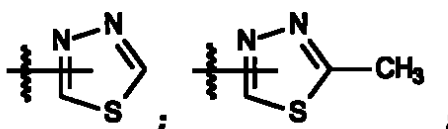
i) Tiazolilo, 2-metiltiazolilo, 4-
metiltiazolilo, 5-metiltiazolilo que
tienen la fórmula:

15

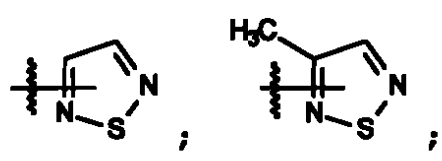


ii) 1,3,4-tiadiazolilo, 2-metil-1,3,4-
tiadiazolilo que tienen la fórmula:

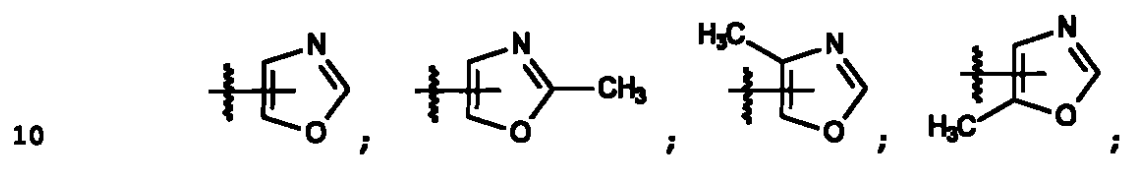
20



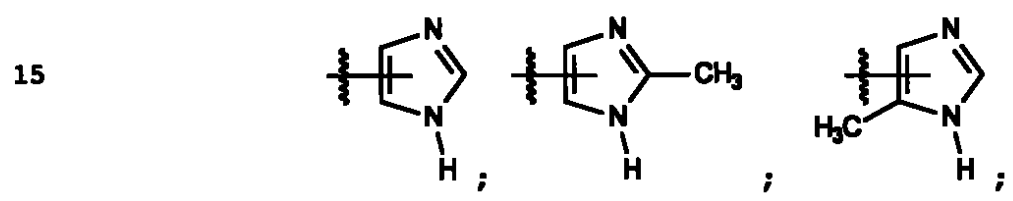
iii) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-1,2,5-
tiadiazolilo que tienen la fórmula:



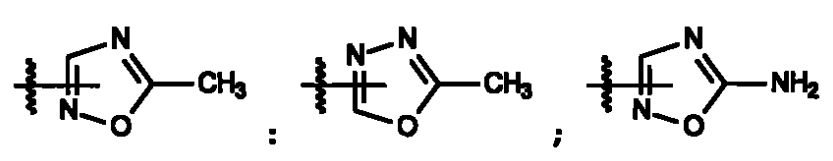
5 iv) oxazolilo, 2-metiloxazolilo, 4-metiloxazolilo, 5-metiloxazolilo que tienen la fórmula:



v) imidazolilo, 2-metilimidazolilo, 5-metilimidazolilo que tienen la fórmula:

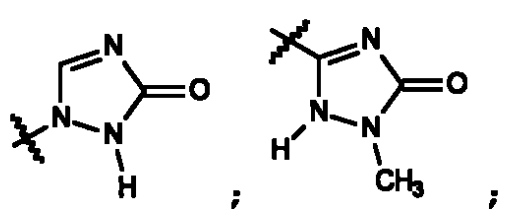


vi) 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazolilo que tienen la fórmula:



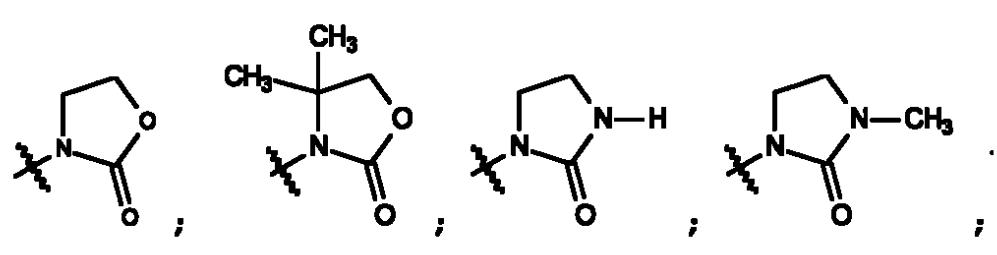
vii) 1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-1-ilo,
2-metil-1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-
5-ilo que tienen la fórmula:

5



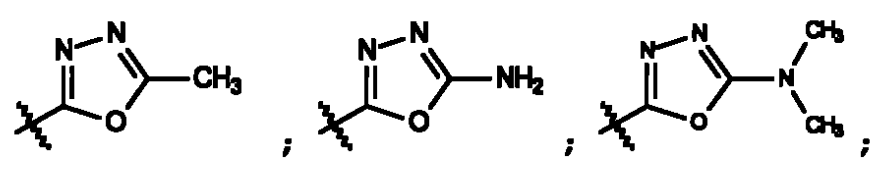
viii) oxazolidin-2-ona-3-ilo; 4,4-
dimetiloxazolidin-2-ona-3-ilo;
imidazolidin-2-ona-1-ilo; 1-
metilimidazolidin-2-ona-1-ilo que tienen
la fórmula:

15

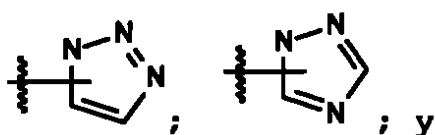


ix) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-amino-
1,3,4-oxadiazolilo, 2-(N,N-dimetilamino)
-1,3,4-oxadiazolilo que tienen la
fórmula:

20

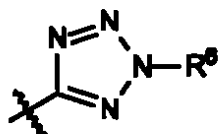


x) triazoles que tienen la fórmula:



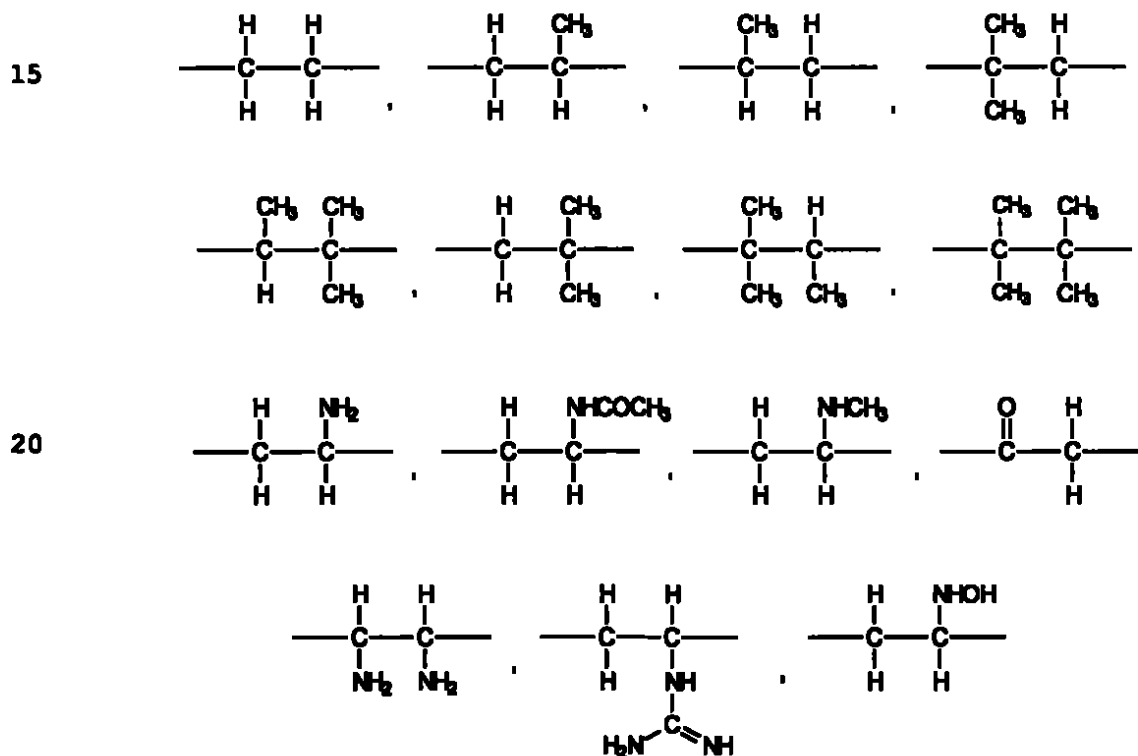
5

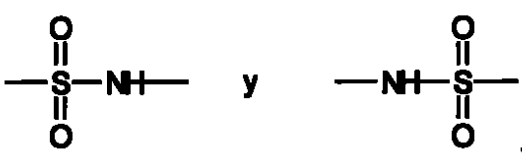
xi) tetrazol que tiene la fórmula:



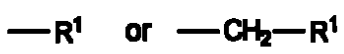
10

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque L es una unidad enlazante seleccionada del grupo formado por:





5 6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque W^1 es una unidad que tiene la fórmula:



10 las unidades R^1 son anillos carbocíclicos sustituidos o no substituidos seleccionados del grupo formado por: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilenciclopentilo, cicloheptilo, tiofen-2-ilo, piperidin-4-ilo, piridin-2-ilo y morfolin-4-ilo.

15 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque W^2 tiene la fórmula:



20 caracterizado además porque el índice y es de 1 a 3; R^2 es éster seleccionado del grupo formado por: $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o una amida

seleccionada del grupo formado por: $-C(O)NHCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_3$; $-C(O)NHCH(CH_3)_2$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$; $-C(O)NHCH_2-CH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)NH-CH_2C(CH_3)_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2OH$; $-NHC(O)CH_3$; $-NHC(O)CH_2CH_3$ y $-NHC(O)-CH_2CH_2CH_3$;
5 R^6 es alquilo o alquenilo cíclico, lineal o ramificado C_1-C_4 .

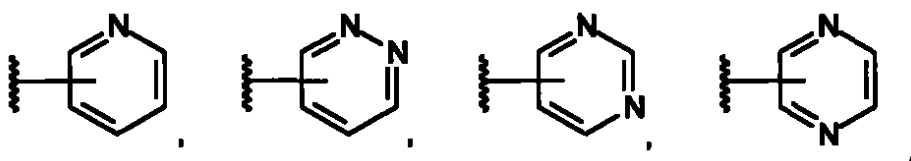
8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque W^2 tiene la fórmula:

10



el índice y es de 1 a 3; las unidades R^2 son heterociclos de anillo fusionado sustituidos o no substituidos que comprenden dos átomos de nitrógeno, este heterociclo se
15 seleccionada de:

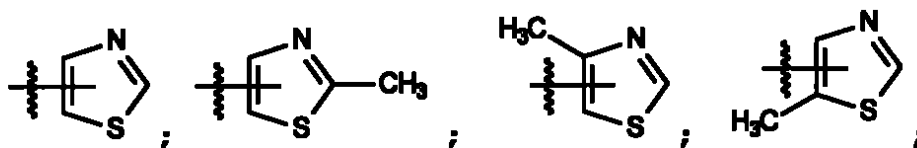
A) Anillos de 6 miembros que tienen la fórmula:



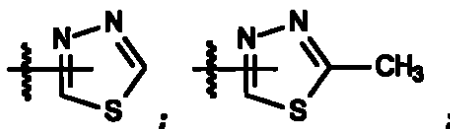
20

B) anillos de 5 miembros que tienen la fórmula:

i) Tiazolilo, 2-metiltiazolilo, 4-mentiltiazolilo, 5-metiltiazolilo que tienen la fórmula:

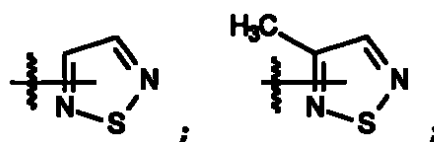


- 5 ii) 1,3,4-tiadiazolilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazolilo que tienen la fórmula:



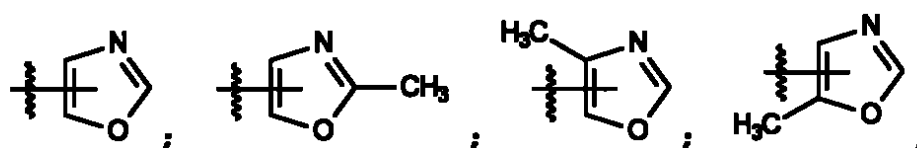
10

- iii) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolilo que tienen la fórmula:



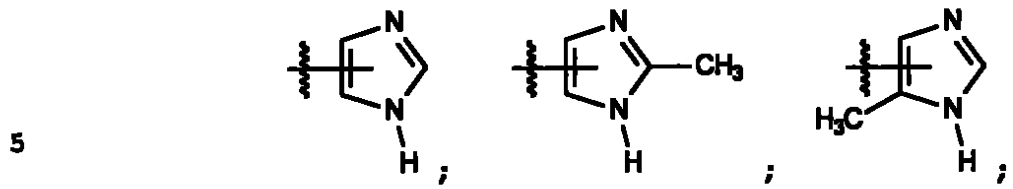
15

- iv) oxazolilo, 2-metiloxazolilo, 4-metiloxazolilo, 5-metiloxazolilo que tienen la fórmula:

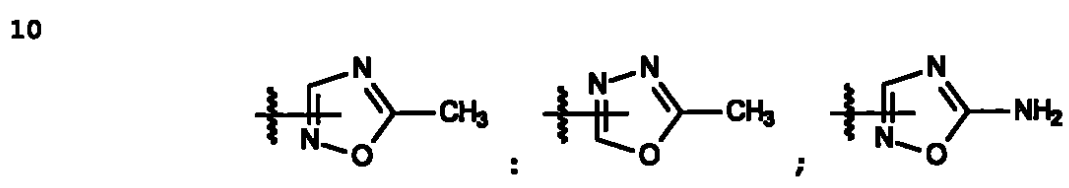


20

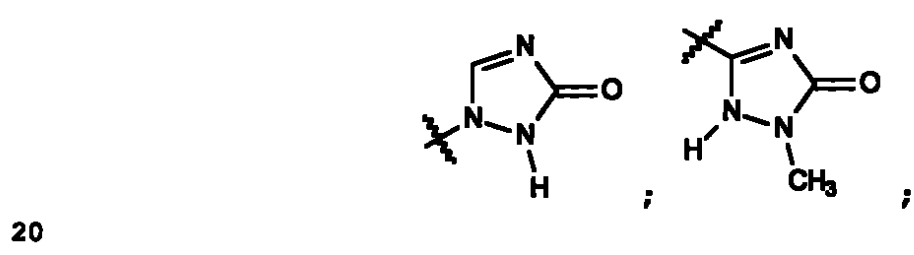
v) imidazolilo, 2-metilimidazolilo, 5-metilimidazolilo que tienen la fórmula:



vi) 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazolilo que tienen la fórmula:

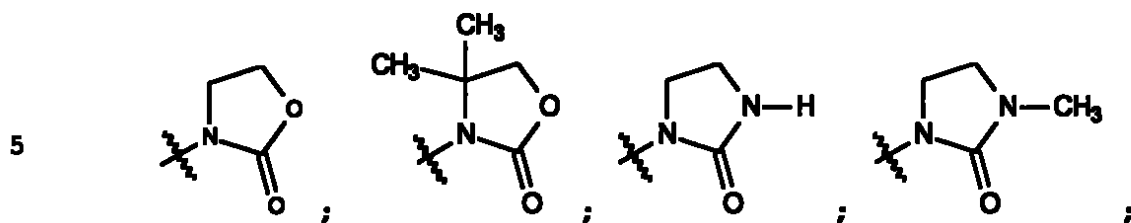


vii) 1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-1-ilo, 2-metil-1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona-5-ilo que tienen la fórmula:

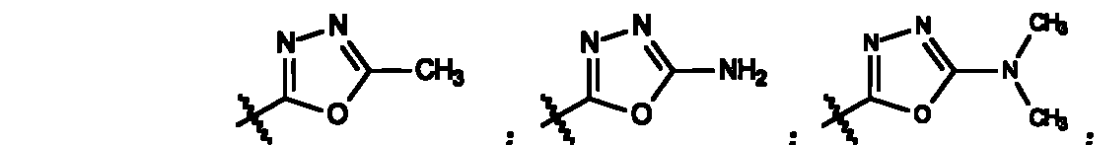


viii) oxazolidin-2-ona-3-ilo; 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona-3-ilo; imidazolidin-2-ona-1-ilo; 1-

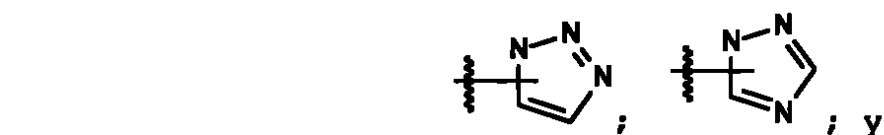
metilimidazolidin-2-ona-1-ilo que tienen
la fórmula:



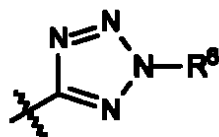
ix) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-amino-
1,3,4-oxadiazolilo, 2-(N,N-dimetilamino)
10 -1,3,4-oxadiazolilo que tienen la
fórmula:



x) triazoles que tienen la fórmula:

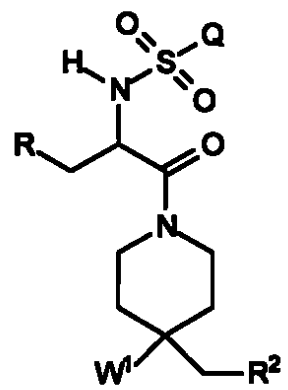


xi) tetrazol que tienen la fórmula:



9. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables que tienen la fórmula:

5



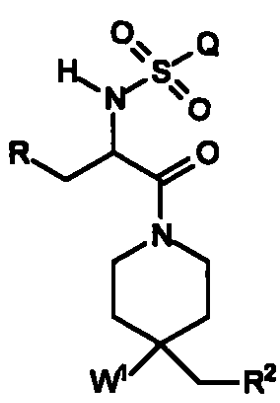
10

caracterizado además porque R es 4-fluorofenilo o 4-clorofenilo; R² es [1,2,4]triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(=NCH₃)NH₂ o -NHC(=NCN)NHNO₂; W¹ es ciclohexilo, ciclopropilo, 15 ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentanona-2-ilo y cicloheptanilo; Q es metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, tert-butilo, fenilo o naftalen-2-ilo.

10. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismos que tienen la fórmula:

20

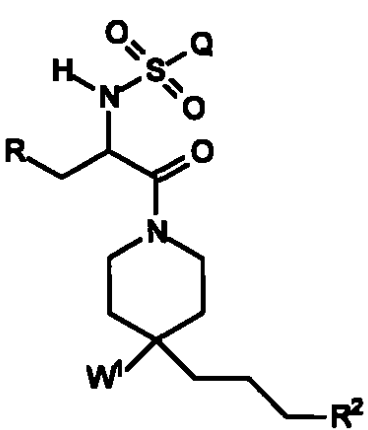
5



caracterizado además porque R es 4-fluorofenilo o 4-clorofenilo; R² es [1,2,4]triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(=NCH₃)NH₂ o -
10 NHC(=NCN)NHNO₂; W¹ es piperidin-1-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, pirazin-1-ilo, trans piran-4-ilo; Q es metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, tert-butilo, fenilo o naftalen-2-ilo.

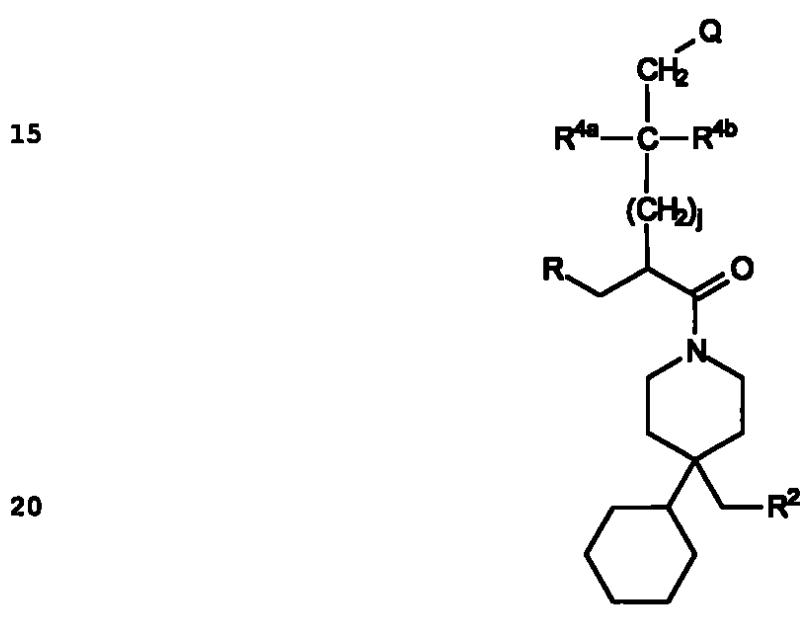
15 11. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables las mismas que tienen la fórmula:

20



caracterizado además porque R es 4-fluorofenilo o 4-clorofenilo; R² es [1,2,4]triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(=NCH₃)NH₂ o -NHC(=NCN)NHNO₂; W¹ es ciclohexilo, ciclopropilo, 5 ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentanona-2-ilo y cicloheptanilo; Q es metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, tert-butilo, fenilo o naftalen-2-ilo.

12. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que tienen la fórmula:



caracterizado además porque R es 4-fluorofenilo o 4-clorofenilo; R² es [1,2,4]triazol-1-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo,

imidazol-1-ilo, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(=NCH₃)NH₂, o -
NHC(=NCN)NHNO₂; R^{4a} es hidrógeno o metilo; R^{4b} es hidrógeno,
metilo, amino, metilamino, acetilamino; Q es fenilo, 4-
hidroxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo,
5 tetrahydroquinolinilo, tetrahidrodisoquinolinilo,
imidazolilo y triazolilo, el índice j es 0, 1 ó 2.

13. Un compuesto y sus sales seleccionado del
grupo formado por:

N-[1-(R)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-
10 [1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-
etil]-metanosulfonamida;

N-[1-(R)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-
[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-
etil]-metanosulfonamida;

15 N-[1-(S)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-
[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-
etil]-metanosulfonamida;

N-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-
[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-
20 etil]-metanosulfonamida;

N-[1-(R)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-
[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-
etil]-etanosulfonamida;

135

141

- N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-etanosulfonamida;
- 5 *N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-etanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-etanosulfonamida;
- 10 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-propanosulfonamida;
- N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-propanosulfonamida;
- 15 *N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-propanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-propanosulfonamida;
- 20 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-isopropanosulfonamida;

- N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-isopropanosulfonamida;
- 5 *N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-isopropanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-isopropanosulfonamida;
- 10 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-trifluorometanosulfonamida;
- N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-trifluorometanosulfonamida;
- 15 *N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-trifluorometanosulfonamida; y
- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-trifluorometanosulfonamida.
- 20

14. Un compuesto y sus sales seleccionado del grupo formado por:

141
143

- N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida;
- 5 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida;
- 10 *N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-metanosulfonamida;
- N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-etanosulfonamida;
- 15 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-etanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-etanosulfonamida;
- 20 *N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-etanosulfonamida;

- N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-propanosulfonamida;
- 5 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-propanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-propanosulfonamida;
- 10 *N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-propanosulfonamida;
- N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-isopropanosulfonamida;
- 15 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-isopropanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-isopropanosulfonamida;
- 20 *N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-isopropanosulfonamida;

N-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-trifluorometanosulfonamida;

5 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-trifluorometanosulfonamida;

N-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-trifluorometanosulfonamida; y

10 *N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-trifluorometanosulfonamida.

15. Un compuesto y sus sales seleccionado del grupo formado por:

15 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(4'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;

N-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(4'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;

20

N-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(4'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;

- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(4'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 5 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(4'-imidazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(4'-imidazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 10 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(4'-imidazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(4'-imidazol-1-ilmetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 15 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 20 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;

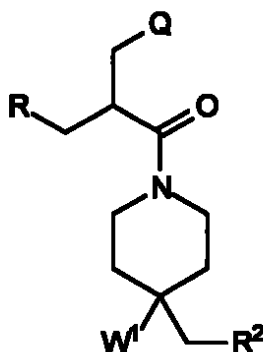
- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 5 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(1'-acetil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bi-piperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(1'-acetil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bi-piperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 10 *N*-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(1'-acetil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bi-piperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(1'-acetil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bi-piperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 15 *N*-[1-(*R*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(1'-metanosulfonil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;
- 20 *N*-[1-(*S*)-(4-clorobencil)-2-oxo-2-(1'-metanosulfonil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil]-metanosulfonamida;

N-[1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(1'-
metanosulfonil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-
[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil)-
metanosulfonamida; y

5 *N*-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(1'-
metanosulfonil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-
[4,4']bipiperidinil-1'-il)-etil)-
metanosulfonamida;

16. Un compuesto que incluye todas las formas
10 enantioméricas y diastereoméricas y las sales
farmacéuticamente aceptables de las mismas que tienen la
fórmula:

15



caracterizado además porque R es 4-clorofenilo o 4-
20 fluorofenilo, R² es [1,2,4]triazol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo,
imidazol-1-ilo, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(=NCH₃)NH₂ o -
NHC(=NCN)NHNO₂; W¹ es ciclohexilo, piperidin-4-ilo,
piperidin-1-ilo, piran-2-ilo, piran-4-ilo o piperidin-4-ilo
sustituido;

Q se selecciona de:

vii) anillos heterocíclicos no aromáticos C₁-C₇;

viii) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;

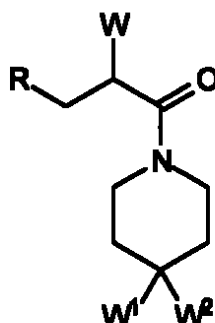
xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$; o

5 xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$

cada R⁸ es hidrógeno; alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no substituido C₁-C₆; -OH; -SO₂R⁹ y mezclas de éstos; R⁹ es alquilo o fenilo C₁-C₄; el índice m es 0, 1 ó 2.

17. Una composición que comprende:

10 A) Una cantidad eficaz de uno o más ligandos para el receptor de melanocortina, estos ligandos tienen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables; estos
15 ligandos tienen la fórmula:



20

caracterizada además porque R es una unidad hidroxycarbilo sustituido o no substituido seleccionado del grupo formado por:

- a) Anillos carbocíclicos no aromáticos;
- b) anillos carbocíclicos aromáticos;
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos; y
- d) anillos heterocíclicos aromáticos;

5 W es una unidad colgante que tenga la fórmula:

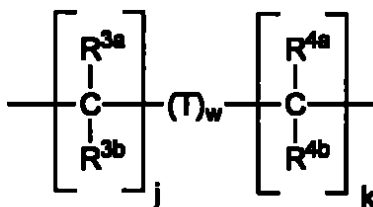


caracterizada además porque Q es hidrógeno o una unidad sustituida o no sustituida seleccionada de:

- 10 i) Alquilo lineal o ramificado C_1-C_{22} 1;
- ii) alquenilo lineal o ramificado C_2-C_{22} ;
- iii) alquinilo lineal o ramificado C_2-C_{22} 1;
- iv) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;
- v) anillos heterocíclicos no aromáticos C_3-C_8 ;
- 15 vi) anillos carbocíclicos aromáticos C_6-C_{14} ;
- vii) anillos carbocíclicos no aromáticos C_1-C_7 ;
- viii) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;
- xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$;
- xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$; y
- 20 xxi) $-SO_2R^9$;

cada R^8 es hidrógeno; alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no sustituido C_1-C_6 ; $-OH$; $-SO_2R^9$ y mezclas de éstos; R^9 es alquilo o fenilo C_1-C_4 ; el índice m es 0, 1 ó 2;

L es un grupo enlazante que tiene la fórmula:



5

T se selecciona del grupo que consta de:

- i) $-NR^6S(O)_2-$;
- ii) $-S(O)_2NR^6-$; y
- iii) mezclas de éstos;

10 el índice w es 0 ó 1;

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} cada uno independientemente es:

- i) Hidrógeno;
- ii) alquilo cíclico, lineal o ramificado C_1-C_4 ,
- iii) $-N(R^6)_2$;

15

- iv) $-NR^6C(Y)R^6$;

v) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} pueden tomarse juntas para formar una unidad carbonilo; y

- vi) mezclas de los mismos;

Y es $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $=NR^6$, $=NOH$ y mezclas de éstos; el

20 índice j es de 0 a 3; el índice k es de 0 a 3;

W^1 es una unidad colgante que tiene la fórmula:



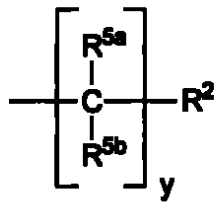
R^1 es:

180
152

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos C₃-C₈;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos C₆-C₁₄;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos C₁-C₇; o .
- v) anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos C₃-C₁₃;

el índice x es de 0 a 10;

W² es una unidad colgante que tiene la fórmula:



R² es:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C₃-C₈;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₄;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C₁-C₇;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- vi) -C(Y)R⁶;

- vii) $-C(Y)_2R^6$;
- viii) $-C(Y)N(R^6)_2$;
- ix) $-C(Y)NR^6N(R^6)_2$;
- x) $-CN$;
- 5 xi) $-CNO$;
- xii) $-[C(R^7)_2]C(R^7)_2$;
- xiii) $-N(R^6)_2$;
- xiv) $-NR^6CN$;
- xv) $-NR^6C(Y)R^6$;
- 10 xvi) $-NR^6C(Y)N(R^6)_2$;
- xvii) $-NHN(R^6)_2$;
- xviii) $-NHOR^6$;
- xix) $-NCS$;
- xx) $-NO_2$;
- 15 xxi) $-OR^6$;
- xxii) $-OCN$;
- xxiii) $-OCF_3, -OCCl_3, -OCBr_3$;
- xxiv) $-F, -Cl, -Br, -I, \text{ y mezclas de éstos}$;
- xxv) $-SCN$;
- 20 xxvi) $-SO_3M$;
- xxvii) $-OSO_3M$;
- xxviii) $-SO_2N(R^6)_2$;
- xxix) $-SO_2R^6$;
- xxx) $-[C(R^6)_2]_nP(O)(OR^6)R^6$;

xxxi) $-[C(R^6)_2]_n P(O)(OR^6)_2$;

xxxii) y mezclas de éstos;

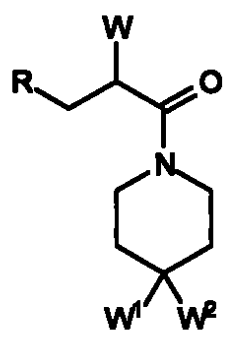
R^{5a} y R^{5b} son cada uno hidrógeno, o R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar una unidad carbonilo; Y es lo mismo que en lo anterior (-O-, -S-, =O, =S, =NR⁶, =NOH y mezclas de éstos);
 5 R^6 es hidrógeno, alquilo cíclico, lineal o ramificado C₁-C₄, alquenilo lineal C₂-C₄, halógeno, -OH, -NO₂, -CN y mezclas de éstos; M es hidrógeno o un catión formador de sal;

el índice y es de 0 a 10; y

10 B) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. Un método para controlar la ganancia de peso en un ser humano o en un mamífero de los llamados superiores; el método comprende la etapa de administrar a un
 15 ser humano o mamífero superior una cantidad eficaz de uno o más ligandos para el receptor de melanocortina; estos ligandos tienen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables; estos ligandos tienen la fórmula:

20



caracterizada además porque R es una hidrocarbilo sustituido o no sustituido seleccionada del grupo formado por:

- a) Anillos carbocíclicos no aromáticos;
- 5 b) anillos carbocíclicos aromáticos;
- c) anillos heterocíclicos no aromáticos; y
- d) anillos heterocíclicos aromáticos;

W es una unidad colgante que tiene la fórmula:



10

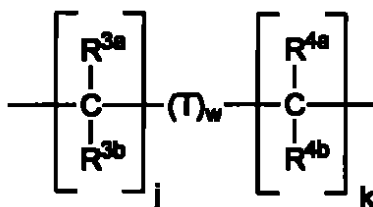
caracterizada además porque Q es hidrógeno o una unidad sustituida o no sustituida seleccionada de:

- i) Alquilo lineal o ramificado C_1-C_{22} ;
- ii) alquenilo lineal o ramificado C_2-C_{22} ;
- 15 iii) alquinilo lineal o ramificado C_2-C_{22} ;
- iv) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;
- v) anillos carbocíclicos no aromáticos C_3-C_8 ;
- vi) anillos carbocíclicos no aromáticos C_6-C_{14} ;
- vii) anillos heterocíclicos no aromáticos C_1-C_7 ;
- 20 viii) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;
- xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$;
- xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$; y
- xxi) $-SO_2R^9$;

cada R^6 es hidrógeno; alquilo cíclico, lineal, ramificado, sustituido o no sustituido C_1-C_6 ; $-OH$; $-SO_2R^9$, y mezclas de éstos; R^9 es alquilo o fenilo C_1-C_4 ; el índice m es 0, 1 ó 2;

L es un grupo enlazante que tiene la fórmula:

5



10

T se selecciona del grupo que consta de:

- i) $-NR^6S(O)_2-$;
- ii) $-S(O)_2NR^6-$; y
- iii) mezclas de éstos;

el índice w es 0 ó 1;

15

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} cada uno independientemente es:

- i) Hidrógeno;
- ii) alquilo cíclico, lineal o ramificado C_1-C_4 ;
- iii) $-N(R^6)_2$;
- iv) $-NR^6C(Y)R^6$;

20

- v) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} pueden tomarse juntas para formar una unidad carbonilo; y
- vi) mezclas de los mismos;

Y es $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $=NR^6$, $=NOH$ y mezclas de éstos; el índice j es de 0 a 3; el índice k es de 0 a 3;

~~154~~
157



- el índice x es de 0 a 10;**

$$\left[\begin{array}{c} R^{5a} \\ | \\ -C- \\ | \\ R^{5b} \end{array} \right]_y - R^2$$

R² es:

- 152

- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C₁-C₇;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- vi) -C(Y)R⁶;
- 5 vii) -C(Y)₂R⁶;
- viii) -C(Y)N(R⁶)₂;
- ix) -C(Y)NR⁶N(R⁶)₂;
- x) -CN;
- xi) -CNO;
- 10 xii) -[C(R⁷)₂]C(R⁷)₂;
- xiii) -N(R⁶)₂;
- xiv) -NR⁶CN;
- xv) -NR⁶C(Y)R⁶;
- xvi) -NR⁶C(Y)N(R⁶)₂;
- 15 xvii) -NHN(R⁶)₂;
- xviii) -NHOR⁶;
- xix) -NCS;
- xx) -NO₂;
- xxi) -OR⁶;
- 20 xxii) -OCN;
- xxiii) -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃;
- xxiv) -F, -Cl, -Br, -I, y mezclas de éstos;
- xxv) -SCN;
- xxvi) -SO₃M;

- xxvii) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
 - xxviii) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
 - xxix) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;
 - xxx) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)\text{R}^6$;
 - 5 xxxi) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)_2$;
 - xxxii) y mezclas de éstos;
- R^{5a} y R^{5b} son cada uno hidrógeno, o R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar una unidad carbonilo; Y es lo mismo que en lo anterior ($-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^6$, $=\text{NOH}$ y mezclas de éstos);
- 10 R^6 es hidrógeno, alquilo cíclico, lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenilo lineal $\text{C}_2\text{-C}_4$, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y mezclas de éstos; M es hidrógeno o un catión formador de sal;
- el índice y es de 0 a 10.

157
160

PCT REQUEST

8915M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 02:11:08 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	8915M/CA
I	Title of invention	MELANOCORTIN RECEPTOR LIGANDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
II-5	Address:	One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	513-634-0794
II-9	Facsimile No.	513-634-0819
II-10	e-mail	reed.td@pg.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	EBETINO, Frank, Hallock
III-1-5	Address:	11249 Acrewood Drive Cincinnati, OH 45249 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	LIU, Xuewei
III-2-5	Address:	10232 Black Mountain Road Apt. 91 San Diego, CA 92126 United States of America

156
161

PCT REQUEST

8815MCA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 02:11:08 PM

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	SOLINSKY, Mark, Gregory
III-3-5	Address:	3s 150 Willis Avenue
		Cincinnati, OH 45208
		United States of America
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	WOS, John, August
III-4-5	Address:	7231 Welbeck Drive
		Maineville, OH 45039
		United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David
IV-1-2	Address:	The Procter & Gamble Company
		6110 Center Hill Rd.
		Cincinnati, OH 45224
		United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	GUFFEY, Timothy, B.
IV-2-2	Address:	6110 Center Hill Rd.
		Cincinnati, OH 45224
		United States of America
IV-2-3	Telephone No.	513-634-0796
IV-2-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-2-5	e-mail	guffey.tb@pg.com

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE

160
163

PCT REQUEST

8915MCA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 02:11:08 PM

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	30 April 2002 (30.04.2002)	
VI-1-2	Number	60/376,585	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as Ref(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	71	-
IX-3	Claims	22	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	99	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. P&G	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
------	---	--

161
164

PCT REQUEST

8815MCA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 02:11:08 PM

10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1/2

8915M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 02:11:08 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)		
0-9	Applicant's or agent's file reference	8915M/CA		
2	Applicant	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	240	
12-2-1	Search fee S	⇒	936	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee			
	Basic fee (first 30 sheets) b1	407		
12-4	Remaining sheets	69		
12-5	Additional amount (X)	9		
12-6	Total additional amount b2	621		
12-7	b1 + b2 = B	1,028		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	94		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (X)	88		
12-11	Total designation fees D	440		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-125		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	1,343	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (X)	20		
12-16	Total priority document fee P	⇒	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	2,539	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		

163
166

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

8915M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 02:11:08 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	16-2485
12-22	Date	10 April 2003 (10.04.2003)
12-23	Name and signature	REED, T., David 

VALIDATION LOG AND REMARKS

12-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
12-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
12-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

164
167

We, **The Procter & Gamble Company**
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202
United States of America

COPY
ORIGINAL ON FILE IN THE
UNITED STATES RECEIVING OFFICE

hereby appoint:

Reed, T. David	32,931
Guffey, Timothy B.	41,048
Kevin C. Johnson	35,558
Roddy M. Bullock	37,290
Kirsten K. Stone	42,129
Ingrid N. Hickman	46,770

all of 6110 Center Hill Road, Cincinnati, Ohio 45224, as agents, with full power of substitution to act on our behalf before all competent international authorities in connection with any and all international applications filed by us with either The United States Patent and Trademark Office or the PCT International Bureau of WIPO as receiving office for international applications filed under the Patent Cooperation Treaty, and to make or receive payments on our behalf.

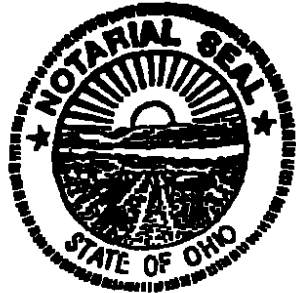
Signed in Hamilton County, State of Ohio, U.S.A., the 29th day of May 2002.

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY


Steven W. Miller
Assistant Secretary

STATE OF HI)
COUNTY OF HAMILTON) ss

On this 29th day of May 2002 personally appeared before me Steven W. Miller, to me personally known, who executed the foregoing instrument in my presence and acknowledged the execution thereof as his free and voluntary act and deed for the uses and purposes therein set forth and expressed.




Virginia C. Byrd
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires October 18, 2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/093234 A1

(51) International Patent Classification: C07D 211/16, 401/06, A61K 31/445, A61P 3/04

(21) International Application Number: PCT/US03/11536

(22) International Filing Date: 16 April 2003 (16.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/376,585 30 April 2002 (30.04.2002) US

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
(US/US); One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventors: EBETINO, Frank, Hallock; 11249 Acrewood Drive, Cincinnati, OH 45249 (US). LIU, Xuewei; 10232 Black Mountain Road, Apt. 91, San Diego, CA 92126 (US). SOLINSKY, Mark, Gregory; 3s 150 Willis Avenue, Cincinnati, OH 45208 (US). WOS, John, August; 7231 Welbeck Drive, Maineville, OH 45039 (US).

(74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224 (US).

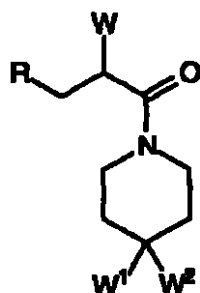
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DK, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MELANOCORTIN RECEPTOR LIGANDS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds which comprise a 4-substituted piperidine ring linked to a substituted or unsubstituted hydrocarbyl ring. The compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, have the formula (I): wherein preferably R is substituted aryl, W is a pendant unit having the formula -L-Q; L is a linking unit, Q is preferably a cyclic hydrocarbyl unit; W¹ is preferably a carbocyclic unit and W² is a heterocyclic unit.

WO 03/093234 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/11536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/16 C07D401/06 A61K31/445 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (source of data base used, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, MPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NO:01 70708 A (POLLARD PATRICK G ;LAI YINGJIE (US); YE ZHIXIONG (US); GUO LIANGQI) 27 September 2001 (2001-09-27) page 1, line 5 - line 6 page 6, formula (I) page 20, formula Ia page 34, formula Ib page 47, formula Ic page 52, line 14 - line 18	1-18

☐ Further documents are listed in the classification of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons (see specification)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"U" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2003

Date of mailing of the international search report

30/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5516 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2240, Tx: 51 651 spe nl,
Fax: (+31-70) 340-2210

Authorized officer

Hoepfner, W

167
170

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/11536

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 4.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents R.

2. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents W.

3. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents W1.

4. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents W2.

169
172

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/11536

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0170708	A	27-09-2001	AU 4929601 A 03-10-2001
		CA 2403686 A1 27-09-2001	
		EP 1268449 A1 02-01-2003	
		WO 0170708 A1 27-09-2001	
		US 2002019523 A1 14-02-2002	

PATENT COOPERATION TREATY

120
173

RECEIVED

JAN 6 2004

PCT

P & G Patent Division
International ITC

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Reed, T.
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 02/01/2004

Applicant's or agent's file reference
8915m/CA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/ 11536

International filing date (day/month/year)
16/04/2003

Priority date (day/month/year)
30/04/2002

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exceptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

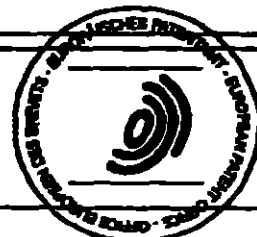
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, Göttinger Str. 103
D-10969 Berlin - Germany
Tel.: (+49-30) 25901-0
Fax: (+49-30) 25901-840

Authorized officer

TSOGKA P
Tel. (+49-39) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 8915m/CA	FOR FURTHER ACTION — See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 03/ 11536	International filing date (day/month/year) 16/04/2003	Priority date (day/month/year) 30/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D211/16		
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05/11/2003	Date of completion of this report 23/12/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, Gluckstr. 103 D-10969 Berlin - Germany Tel.: (+49-30) 25901-0 Fax: (+49-30) 25901-840	Authorized officer DE BUNDEL E R J Tel. (+49-30) 2399 2828



172
175

I. Basis of the report

.. The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

PATENT COOPERATION TREATY

123
RECEIVED 196

AUG 01 2003

PCT

P & G Patent Division
International ITC

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Reed, T.
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Mr. Grogan
CL. Clerk

R. E. H. / t

Date of mailing
(day/month/year)

30/07/2003

Applicant's or agent's file reference

8915a/CA

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/11536

International filing date
(day/month/year)

10/04/2003

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tanja R}hrmund

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8915m/CA	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/ 11536	International filing date (day/month/year) 10/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/04/2002
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by the International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/11536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/16 C07D401/06 A61K31/445 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 70708 A (POLLARD PATRICK G ;LAI YINGJIE (US); YE ZHIXIONG (US); GUO LIANGQI) 27 September 2001 (2001-09-27) page 1, line 5 - line 6 page 6, formula (I) page 20, formula Ia page 34, formula Ib page 47, formula Ic page 52, line 14 - line 18	1-18



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents *

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2003

Date of mailing of the international search report

30/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hoepfner, W

179

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents R.

2. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents W.

3. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents W1.

4. Claims: 1-18 (part)

All compounds of formula (I) having different substituents W2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/11536

177
180

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

1. ☒ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/11536

1278
181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0170708	A	27-09-2001	
		AU 4929601 A	03-10-2001
		CA 2403686 A1	27-09-2001
		EP 1268449 A1	02-01-2003
		WO 0170708 A1	27-09-2001
		US 2002019523 A1	14-02-2002

179
182

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04112098 00000000

Folios: 178

Fecha (HDI): 2004-11-08 16:17:12

Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE HCCI 411 PRESENTAC,
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de meritos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable



Fecha

2020

Bogotá D C

Doctor(a)

JIMENA ESCOBAR

Apoderado(a)

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

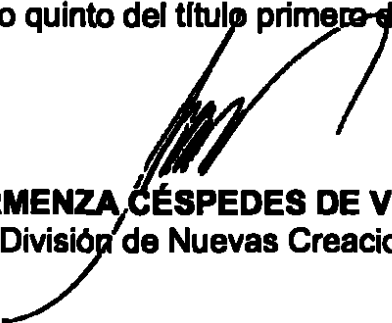
20886

REFERENCIA:	Radicación N°	04-112090
	Solicitud internacional	PCT/US03/11536
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-30
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
26 NOV. 2004
202063

2020
Bogotá D C

Doctor(a) A
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY

11148

REFERENCIA:	Radicación N°	04-11290
	Solicitud internacional	PCT/US03/11536
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-30
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

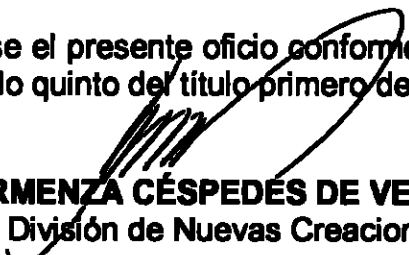
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante oficio No **10886** notificado por fijación en lista de fecha **26 de noviembre de 2004**, requirió al doctor(a) **JIMENA ESCOBAR URIBE** para que complementara la solicitud de acuerdo con las normas citadas.

Sin embargo el mencionado requerimiento no cumplió con los presupuestos establecidos en el artículo 39 de la Decisión 486, es decir no se indicó al solicitante el plazo en el cual se debía presentar la respuesta al mismo, por lo que es procedente revocar en su totalidad el oficio No **10886** de fecha **26 de noviembre de 2004** y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los siguientes términos:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
203 Dic 2004
202063