

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-111538

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

DERIVADOS DE N-ACIL PIPERIDINA PARA USARSE COMO LIGANDOS PARA EL
RECEPTOR DE MELANOCORTINA EN EL TRATAMIENTO CONTRA TRASTORNOS
ALIMENTICIOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/451

71. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

05/11/2004

(SS)

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/US03/11537 Fecha Abril 16, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/092690 A1 Fecha Noviembre 13, 2003

6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE N-ACIL PIPERIDINA PARA USARSE COMO LIGANDOS PARA
EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA EN EL TRATAMIENTO CONTRA
TRASTORNOS ALIMENTICIOS.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/451

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

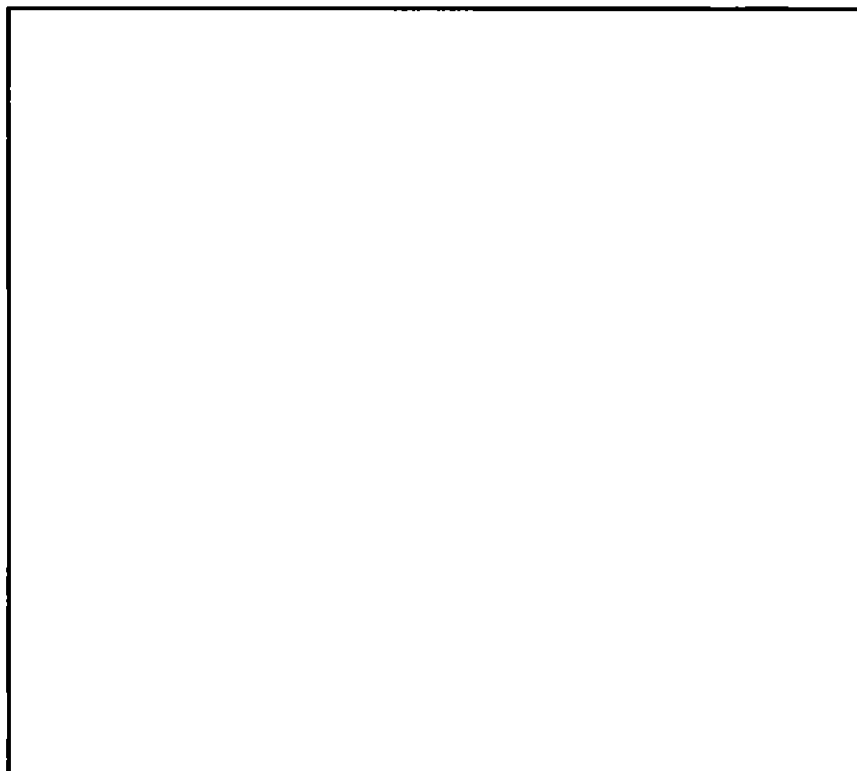
(32) Fecha
Abril 30, 2002

(31) Número de Solicitud
60/376,727

9 Comprobante de pago No. 04 - 78.525 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. 2740/PCT

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 78,525
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04111538 00000000
Fecha (AMD): 2004-11-05 16:10:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Brasaderia: PARA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 129

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31535529	06/10/2004	10,888,500.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEBIENTE 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

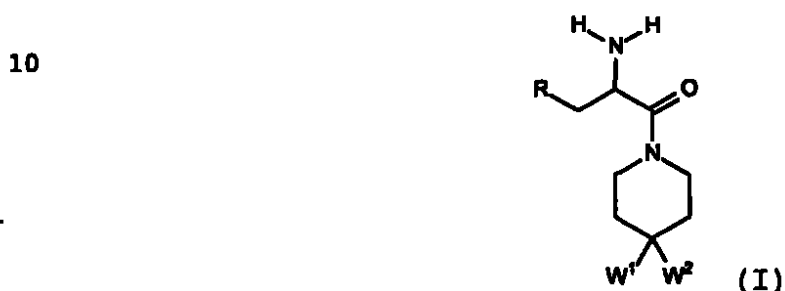
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"DERIVADOS DE N-ACIL PIPERIDINA PARA USARSE COMO LIGANDOS PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA EN EL TRATAMIENTO CONTRA TRASTORNOS ALIMENTICIOS"**.

Clase: A61K 31/451


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 piperidina 4-
5 sustituido enlazado con un anillo hidrocarbilo sustituido o no sustituido. Los compuestos, incluyendo todas sus formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen la fórmula:



15 caracterizada porque preferiblemente R es arilo sustituido, W¹ es una unidad carbocíclica y W² es una unidad que comprende un heteroátomo. Los compuestos son ligandos para el receptor de melanocortina útiles en el tratamiento contra trastornos alimenticios.

DERIVADOS DE N-ACIL PIPERIDINA PARA USARSE COMO LIGANDOS
PARA EL RECEPTOR DE MELANOCORTINA
EN EL TRATAMIENTO CONTRA TRASTORNOS ALIMENTICIOS

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con ligandos para el receptor de melanocortina (MC) que tienen un anillo de la piperidina 4-sustituido, lo que proporciona 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.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los péptidos 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 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 MC-3 tiene influencia sobre la eficacia alimenticia y sobre la distribución de reservas alimenticias almacenadas en grasa, mientras que el receptor 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.

Los trastornos de peso corporal como obesidad, anorexia y caquexia son ampliamente reconocidos como temas significativos de salud pública y se necesitan compuestos y composiciones farmacéuticas para 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

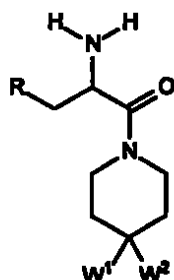
que normalmente son selectivos de estos receptores de MC con respecto a otros subtipos de receptores de melanocortina, en particular para el subtipo de MC-1.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha descubierto de manera sorprendente que las aminopiperidinas 4,4-disustituídas son afectivas como ligandos para el receptor de melanocortina. Estos
10 agonistas MC-4 incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables con la fórmula:

15



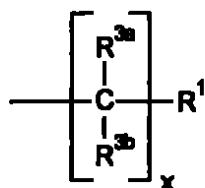
en donde R es una unidad de hidrocarbilo sustituida o no sustituida seleccionada a partir del grupo formado por:

20

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

W¹ es una unidad colgante con la fórmula:

25



5 R^1 se selecciona a partir del grupo formado por:

- 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 ;

10 y

- v) anillos heterocíclicos aromáticos C_3-C_{13} ;

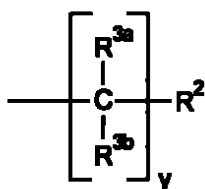
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por:

- i) Hidrógeno;
- 15 ii) metil; y
- iii) R^{3a} y R^{3b} pueden tomarse juntos para formar una unidad carbonilo;

el índice x tiene el valor 0 a 10;

W^2 es una unidad colgante con la fórmula:

20



R^2 se selecciona a partir del grupo formado por:

- 25 i) Hidrógeno;

- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos
C₃-C₈;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C₆-
C₁₄;
- 5 iv) anillos heterocíclicos no aromáticos
C₁-C₇;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-
C₁₃;
- vi) -C(Y)R⁴;
- 10 vii) -C(Y)₂R⁴;
- viii) -C(Y)N(R⁴)₂;
- ix) -C(Y)NR⁴N(R⁴)₂;
- x) -CN;
- xi) -[C(R⁴)₂]C(R⁴)₂;
- 15 xii) -N(R⁴)₂;
- xiii) -NR⁴CN;
- xiv) -NR⁵C(Y)R⁴;
- xv) -NR⁵C(Y)N(R⁴)₂;
- xvi) -NHN(R⁴)₂;
- 20 xvii) -NHOR⁴;
- xviii) -NO₂;
- xix) -OR⁴;
- xx) y sus mezclas;

Y es -O-, -S-, =O, =S, =NR⁴, -R⁴ y sus mezclas;

25 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -OH y sus mezclas; R⁵ es

hidrógeno, halógeno y sus mezclas; M es hidrógeno o un catión formador de sal;

R^{3a} y R^{3b} son igual que anteriormente;

el índice y tiene el valor 0 a 10.

5 La presente invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprende:

A) Una cantidad eficaz de uno o más ligandos para el receptor de melanocortina de conformidad con la presente invención; y

10 B) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se relaciona con un método para regular la ganancia de peso en un ser humano o mamífero de los llamados superiores, el método
15 comprende el paso de administrarle a un ser humano o mamífero una cantidad efectiva de uno o más ligandos para el receptor de melanocortina de conformidad con la presente invención.

Estos y otros objetivos, características y
20 ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia 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
25 especifique de otra manera. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$) a menos que se especifique de

cualquier otra forma. Todos los documentos citados se consideran incorporados en este documento en su parte relevante como referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los 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.

Se ha descubierto de manera sorprendente que las amino-piperidinas 4,4-disustituidas como se describe en la presente, son eficaces como ligandos para el receptor de melanocortina, especialmente como ligandos para el receptor MC4. Los compuestos de la presente invención comprenden una sustitución en la posición del anillo de la 4-piperidina que es un anillo hidrocarbilo. Además, los compuestos de la presente invención comprenden un grupo amino libre como se define mediante la siguiente fórmula.

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

5 heterociclos que se describen más adelante. Ejemplos de varias unidades de hidrocarbilo no heterocíclicas y no sustituidas incluyen pentilo, 3-etiloctanilo, 1,3-dimetilfenilo, ciclohexilo, cis-3-hexilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilo y naft-2-ilo.

10 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, cicloheptilo, biciclo-[0.1.1]-butilo,

15 biciclo-[0.1.2]-pentilo, biciclo-[0.1.3]-hexilo (tujanil), biciclo-[0.2.2]-hexilo, biciclo-[0.1.4]-heptilo (caranil), biciclo-[2.2.1]-heptilo (norboranilo), biciclo-[0.2.4]-octilo (cariofilenilo), espiropentilo, diciclopentanespiranilo, decalinilo, fenilo, bencilo,

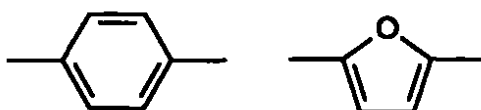
20 naftilo, indenilo, 2H-indenilo, azulenilo, fenantrilo, antrilo, fluorenilo, acenaftilenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares.

El término "heterociclo" incluye tanto anillos heterocíclicos aromáticos (heteroarilos) como no

25 aromáticos; algunos ejemplos son: pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo,

1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo,
 oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piraniilo, 4H-piraniilo,
 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, piridazinilo,
 pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-
 5 1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo,
 morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H-1,2-diazepinilo,
 indenilo, 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo,
 indolilo, 3H-indolilo, 1H-indolilo, benzoxazolilo, 2H-1-
 benzopiraniilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 10 quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo,
 pirrolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo,
 benzimidazolilo y similares, cada uno de los cuales puede
 estar sustituido o no sustituido.

En esta descripción, los términos "arileno" y
 15 "heteroarileno" se relacionan con unidades arilo y
 heteroarilo que pueden servir como parte de un grupo
 enlazante, por ejemplo, unidades con la fórmula:



20

que representan, respectivamente, una unidad arileno y
 heteroarileno.

El término "sustituido" se usa por toda la
 especificación. En la presente descripción, el término
 25 "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, el 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido", (N,N-dimetil-5-amino)octilo es una "unidad alquilo C₈ sustituido", 3-guanidinopropilo es una "unidad alquilo C₃ sustituido" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad heteroarilo

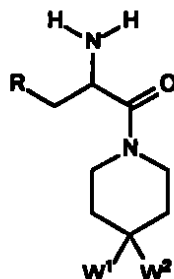
sustituido". Los siguientes son ejemplos no limitativos de unidades que pueden ser los sustituyentes de los átomos de hidrógeno en una unidad hidrocarbilo que se describe como "sustituida".

- | | | |
|----|--------|---|
| 5 | i) | $-[C(R^4)_2]_p(CH=CH)_qR^4$; en donde p tiene un valor de 0 a 12; q de 0 a 12; |
| | ii) | $-C(X)R^4$; |
| | iii) | $-C(X)_2R^4$; |
| | iv) | $-C(X)CH=CH_2$; |
| 10 | v) | $-C(X)N(R^4)_2$; |
| | vi) | $-C(X)NR^4N(R^4)_2$; |
| | vii) | $-CN$; |
| | viii) | $-CNO$; |
| | ix) | $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$; |
| 15 | x) | $-N(R^4)_2$; |
| | xi) | $-NR^4CN$; |
| | xii) | $-NR^4C(X)R^4$; |
| | xiii) | $-NR^4C(X)N(R^4)_2$; |
| | xiv) | $-NHN(R^4)_2$; |
| 20 | xv) | $-NHOR^4$; |
| | xvi) | $-NCS$; |
| | xvii) | $-NO_2$; |
| | xviii) | $-OR^4$; |
| | xix) | $-OCN$; |
| 25 | xx) | $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$; |
| | xxi) | $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ y mezclas de éstos; |

- xxii) $-\text{SCN}$;
- xxiii) $-\text{SO}_3\text{M}$;
- xxiv) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
- xxv) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;
- 5 xxvi) $-\text{SO}_2\text{R}^4$;
- xxvii) $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{P(O)(OR}^4)\text{R}^4$;
- xxviii) $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{P(O)(OR}^4)_2$;
- xxix) y sus mezclas;

en donde R^4 es hidrógeno, alquilo cíclico, lineal o
 10 ramificado $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, y sus mezclas;
 M es hidrógeno o un catión formador de sal; X se define a
 continuación. Los cationes formadores de sales incluyen
 sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y lo
 similar. Los ejemplos no limitantes de una unidad
 15 alquilenarilo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-
 fenilpropilo y 2-fenilpropilo.

Los compuestos de la presente invención
 incluyen todas las formas enantioméricas y
 diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables
 20 de los compuestos que tienen la estructura principal de
 núcleo representada por la fórmula:



25

en donde R es una unidad hidrocarbilo sustituido o no sustituido seleccionada a partir del grupo formado por:

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

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

Una primera iteración de este aspecto abarca unidades R que se seleccionan a partir del grupo formado por: fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo y 4-metilfenilo. Un ejemplo de este aspecto
15 que es particularmente efectivo para potenciar la actividad MC-4 es 4-clorofenilo, especialmente cuando se combina con unidades W^1 que comprende un anillo carboxíclico, por ejemplo ciclohexilo.

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

Un segundo aspecto de unidades R se selecciona con unidades de heteroarilo sustituido o no sustituido en
25 donde las unidades R comprenden tetrahidroizoquinolino,

tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo y quinolinilo sustituido o no sustituido.

Una primera iteración de este aspecto abarca unidades R que son 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo.

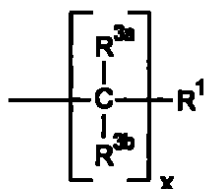
Una segunda iteración de este aspecto abarca unidades R que son 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo y 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo.

Otro aspecto de R se relaciona con anillos fenilo que comprenden una unidad alquilo C₁-C₄, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, así como anillos alquilo mixtos, *inter alia*, 2-metil-4-isopropilo.

Otro aspecto más de R se relaciona con anillos de heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado a partir del grupo formado por tiofenilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, y piridinilo.

W¹ es una unidad colgante con la fórmula:

20



en donde R¹ se selecciona a partir del grupo formado por:

25

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C₃-C₈;

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

5 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por

- i) Hidrógeno;
- ii) metilo; y
- iii) R^{3a} y R^{3b} se pueden considerar conjuntamente

10 para formar una unidad carbonilo;

el índice x tiene el valor 0 a 10.

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



15

en donde el índice x es 0. La primera modalidad de este aspecto se relaciona con unidades R¹ que son anillos carbocíclicos sustituidos y no sustituidos seleccionados a partir del grupo formado por ciclopropilo, 20 ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilenciclopentilo, y cicloheptilo.

Una segunda modalidad de este aspecto se relaciona con unidades R¹ que son anillos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos seleccionados a partir del 25 grupo formado por: tiofen-2-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-2-ilo y morfolin-4-ilo.

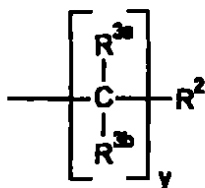
El segundo aspecto de W^1 se relaciona con unidades que tienen la fórmula:



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

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

W^2 es una unidad colgante con la fórmula:



20

en donde R^2 se selecciona a partir del grupo formado por:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C_3-C_8 ;
- 25 iii) anillos carbocíclicos aromáticos C_6-C_{14} ;

- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos
C₁-C₇; y
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-
C₁₃;
- 5 vi) -C(Y)R⁴;
- vii) -C(Y)₂R⁴;
- viii) -C(Y)N(R⁴)₂;
- ix) -C(Y)NR⁴N(R⁴)₂;
- x) -CN;
- 10 xi) -[C(R⁴)₂]C(R⁴)₂;
- xii) -N(R⁴)₂;
- xiii) -NR⁴CN;
- xiv) -NR⁵C(Y)R⁴;
- xv) -NR⁵C(Y)N(R⁴)₂;
- 15 xvi) -NHN(R⁴)₂;
- xvii) -NHOR⁴;
- xviii) -NO₂;
- xix) -OR⁴;
- xx) y sus mezclas;

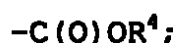
20 Y es -O-, -S-, =O, =S, =NR⁴, -R⁴ y sus mezclas;
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, y
sus mezclas; R⁵ es hidrógeno, halógeno y sus mezclas; M es
hidrógeno o un catión formador de sal.

R^{3a} y R^{3b} son igual como se define anteriormente.

25 El índice y tiene el valor 0 a 10.

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

5



cuyos ejemplos no restrictivos son: $-C(O)OCH_3$; -
 $C(O)OCH_2CH_3$; $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$; $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$; -
 10 $C(O)OCH(CH_3)_2$; $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)OCH_2CH=CHCH_3$; -
 $C(O)OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)OCH_2C(CH_3)_3$ y lo similar.

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

15



cuyos ejemplos no restrictivos son: $-C(O)NHCH_3$; -
 $C(O)NHCH_2CH_3$; $-C(O)NHCH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$; -
 20 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$; $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)NH_2$; -
 $C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$;
 $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2OH$; $-NHC(O)CH_3$; -
 $NHC(O)CH_2CH_3$; $-NHC(O)-CH_2CH_2CH_3$ y lo similar.

Otro aspecto de la presente invención que se relaciona con unidades W^2 abarca las unidades con la fórmula:

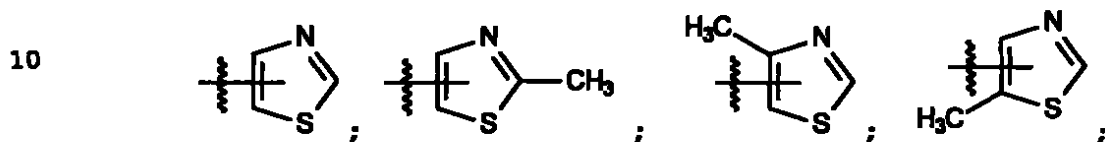
25



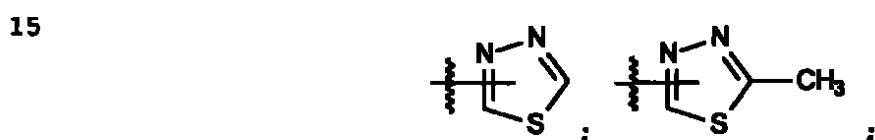
en donde el índice y tiene un valor de 1 a 3.

Una primera alteración de este aspecto se relaciona con unidades R^2 que son heterociclos seleccionados a partir del grupo formado por:

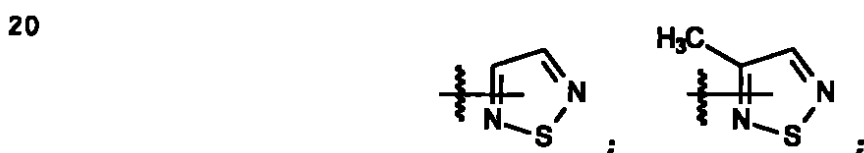
- i) Tiazolilo, 2-metiltiazolilo, 4-metiltiazolilo, 5-metiltiazolilo con la fórmula:



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

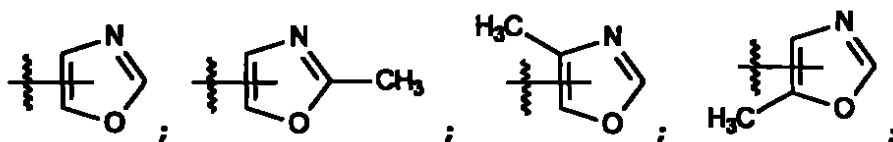


- iii) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolilo con la fórmula:

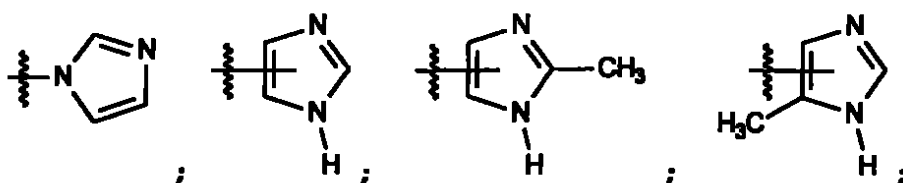


- iv) oxazolilo, 2-metiloxazolilo, 4-metiloxazolilo, 5-metiloxazolilo con la fórmula:

25

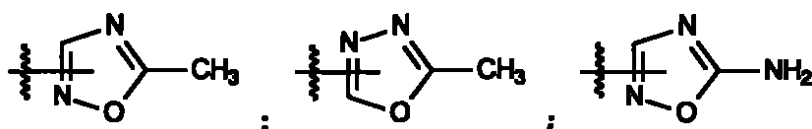


5 v) imidazolilo, 2-metilimidazolilo, 5-
 metilimidazolilo con la fórmula:



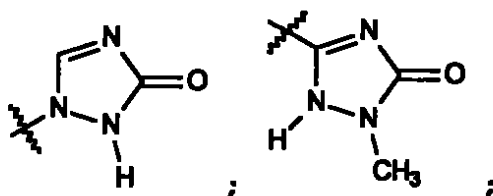
10

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



15

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



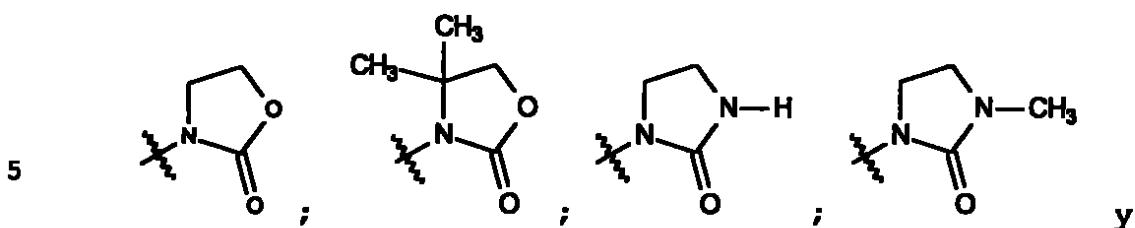
20

viii) oxazolidin-2-on-3-ilo; 4,4-

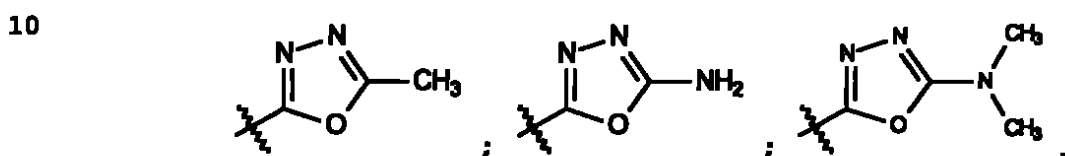
25 dimetiloxazolidin-2-on-3-ilo;

imidazolidin-2-ona-1-ilo; 1-

metilimidazolidin-2-ona-1-ilo; con la fórmula:



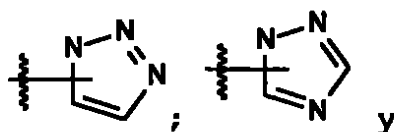
ix) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazolilo, 2-(N,N-dimetilamino)-1,3,4-oxadiazolilo con la fórmula:



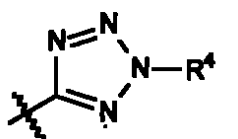
Una segunda iteración de este aspecto se relaciona con unidades R^2 que se selecciona a partir del grupo formado por:

15

i) Triazoles con la fórmula:



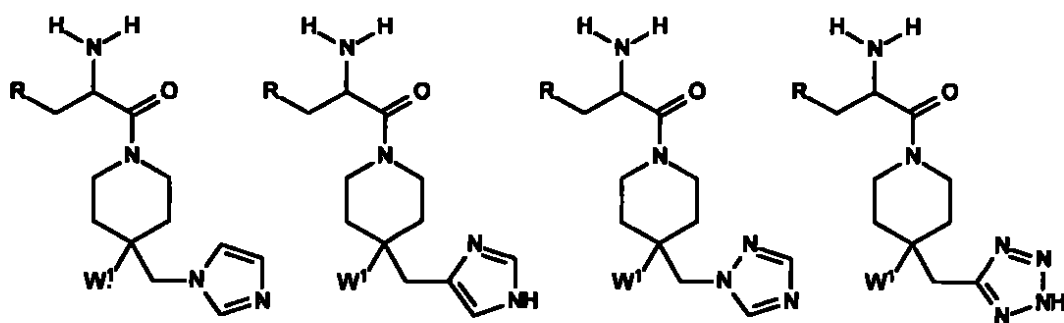
20 ii) tetrazol con la fórmula:



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

25

5



Otro aspecto de la presente invención se relacionan con unidades W^2 con la fórmula:

10



el índice y tiene un valor 1, 2, ó 3 y R^2 se selecciona a partir de un grupo formado por:

- a) $-C(O)N(R^4)_2$;
 b) $-C(O)NR^4N(R^4)_2$;
 c) $-NR^4C(O)N(R^4)_2$; y
 d) $-NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$;

15

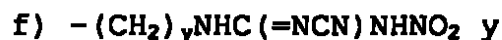
R^4 es hidrógeno, metilo y sus mezclas; R^4 es hidrógeno, metilo, $-NO_2$, $-CN$ y sus mezclas.

20

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

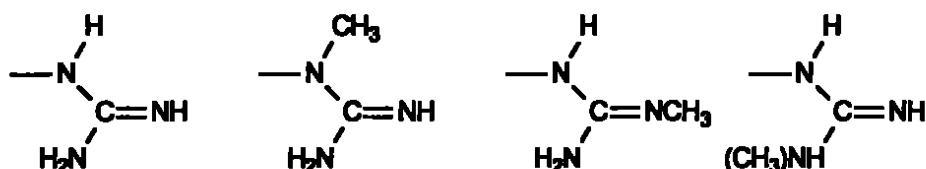
- a) $-(CH_2)_yNHC(O)NH_2$;
 b) $-(CH_2)_yNHC(=NH)NH_2$;
 c) $-(CH_2)_yNHC(=NCH_3)NHCN$;
 d) $-(CH_2)_yNHC(=NNO_2)NHCN$;
 e) $-(CH_2)_yNHC(=NCH_3)NHNO_2$;

25

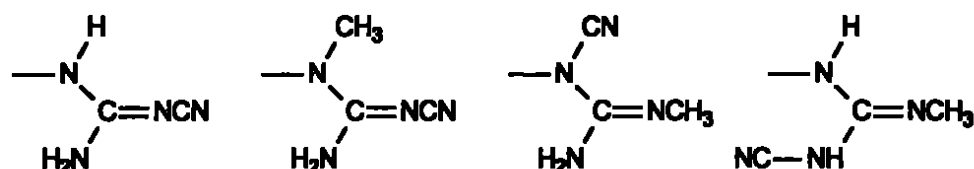


donde y tiene un valor de 1, 2 ó 3. Una primera iteración incluye unidades W^2 en donde y es igual a 3 y R^2 tiene la

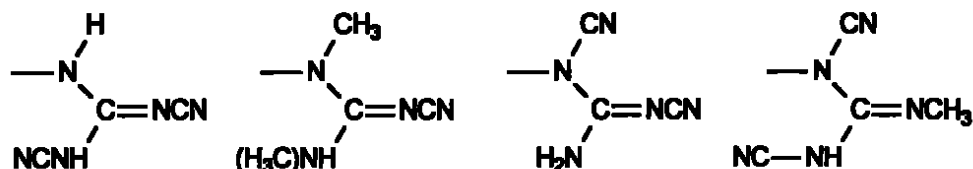
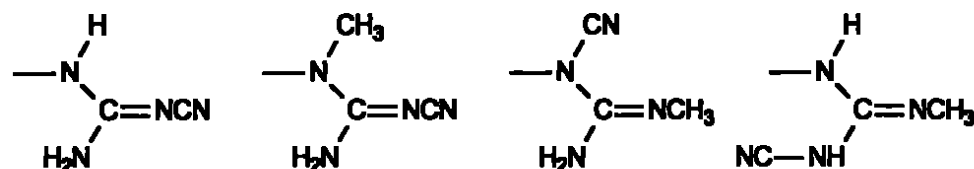
5 fórmula:



10



15



20

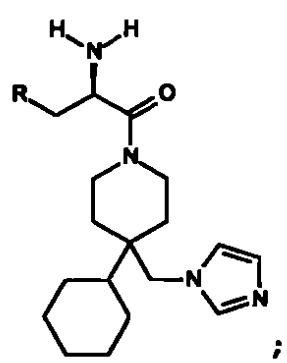
Otro aspecto de R^2 incluye heterociclos sustituidos o no sustituidos con anillos de 6 miembros seleccionados a partir del grupo formado por piranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, piridinilo, piridazinilo, 25 pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, triazinilo, 1,4-dietinilo y tiomorfolinilo.

Como se describe nuevamente a continuación, una categoría de ligandos para el receptor de melanocortina según la presente invención se relaciona con compuestos seleccionados a partir del grupo formado por:

5

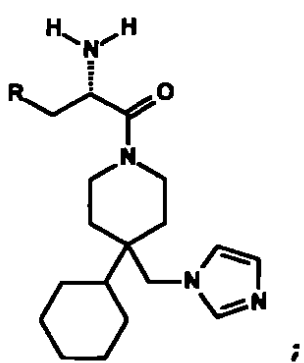
i)

10



ii)

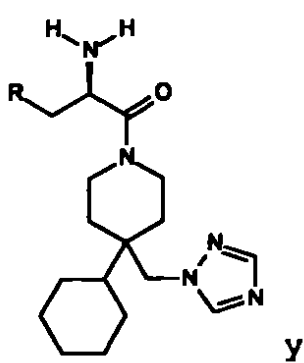
15



20

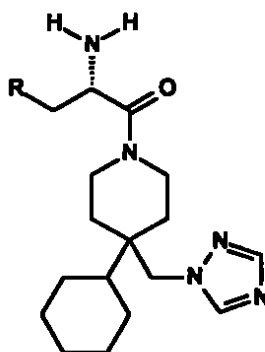
iii)

25



iv)

5



en donde R incluye 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo y
 fenilo. Aunque todos los enantiómeros y diastereómeros
 10 incluyen dentro de su estructura descrita la presente
 invención, la siguiente convención aplica en toda la
 presente especificación.

El nombre químico:

2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-
 15 [1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-
 il)propan-1-ona;

representa lo mismo que:

2-(R)-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-
 [1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-
 20 il)propan-1-ona;

y también:

2-(S)-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-
 [1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-
 il)propan-1-ona;

25 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, *inter*
alia; trifluoroacetato.

Otro ejemplo de esta convención se relaciona con los análogos que tienen el nombre químico:

2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)propan-1-ona;

representa lo mismo que:

2-(R)-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)propan-1-ona;

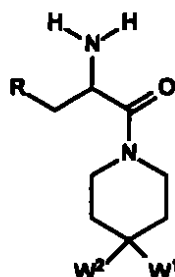
y también que:

2-(S)-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)propan-1-ona.

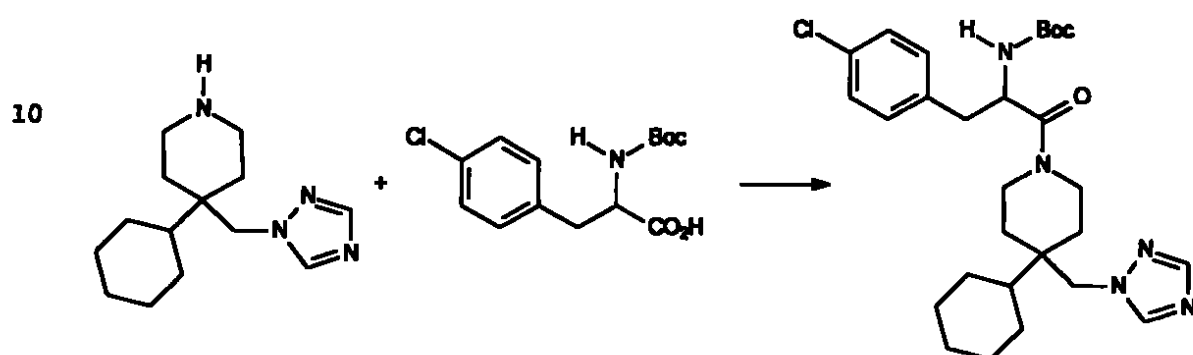
Además, los centros quirales en los siguientes ejemplos pueden tener la configuración inversa y los procedimientos y reacciones actuarán igualmente bien, por ejemplo, R puede ser S y vice versa.

Preparación de los ligandos de receptor de melanocortina

Los ligandos de receptor de melanocortina de la presente invención tienen la fórmula:



estos ligandos pueden prepararse mediante el acoplamiento de una porción inferior que comprende una piperidina 4,4-disustituida o una variación protegida de la misma, con una porción superior que comprende la terminal amino libre en la molécula, normalmente como un precursor protegido con nitrógeno. Esta estrategia puede resumirse mediante el siguiente esquema:



15 en donde 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazolilmetilpiperidín y N-Boc-(4-clorofenil) alanina se condensan bajo condiciones rutinarias. La eliminación del grupo N-protector en la porción superior que comprende el amino proporciona el ligando de receptor de melanocortina

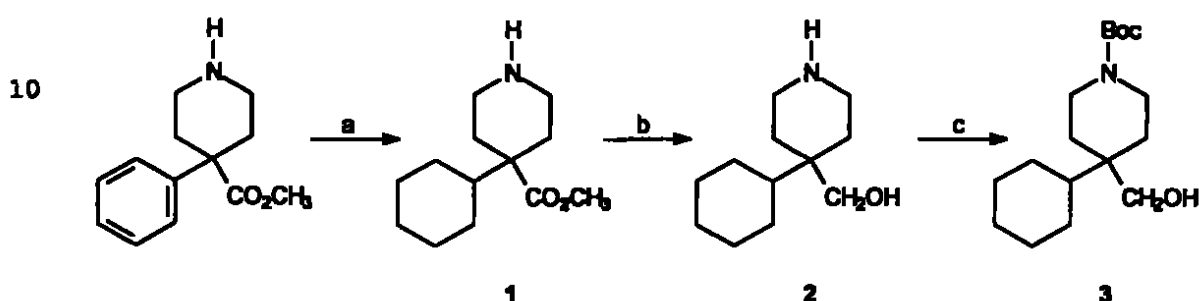
20 final.

La porción de piperidina 4,4-disustituida de la molécula final puede prepararse antes del paso de condensación. El andamio molecular de 4-ciclohexilpiperidina se utiliza en los ejemplos

25 siguientes para ilustrar los procedimientos convenientes para preparar los análogos de la presente invención.

Estos ejemplos ilustran, como los intermediarios que comprenden diversas formas de la unidad W¹ pueden integrarse en una simple vía sintética convergente.

Un precursor útil en la preparación de los
5 ligandos de receptor de la melanocortina se relaciona con el aducto hidroxil: éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico por medio del esquema de reacción mostrado a continuación.



Reactivos y condiciones: (a) H₂: PtO₂; (b) LAH; (c)
15 (Boc)₂O

Preparación de éster etílico del ácido 4-ciclohexilpiperidin-4-carboxílico (1): A una solución de éster etílico del ácido 4-fenilpiperidin-4-carboxílico
20 (56 g, 248 moles) en EtOH (700 mL) se agregó óxido de platino (IV) (10.2 g, 45 moles) y ácido clorhídrico concentrado. El matraz se purgó con nitrógeno y se agitó en un aparato de hidrogenación Parr a una presión de 40
25 psig (275.8 kPa) durante 18 horas. Se retiró el matraz y se agregó una porción adicional de PtO₂ (2 g, 8.8 moles) y continuó con la hidrogenación a 40 psig (275.8 kPa)

durante 6 horas adicionales. La solución de reacción se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir un residuo que se dividió entre NaHCO_3 y cloruro de metileno. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se lavó varias veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron al vacío para producir el producto deseado en un rendimiento casi cuantitativo como un sólido ceroso. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 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 (broad s, 1H); MS (ESI) m/z 240, $(\text{M}+\text{H}^+)$.

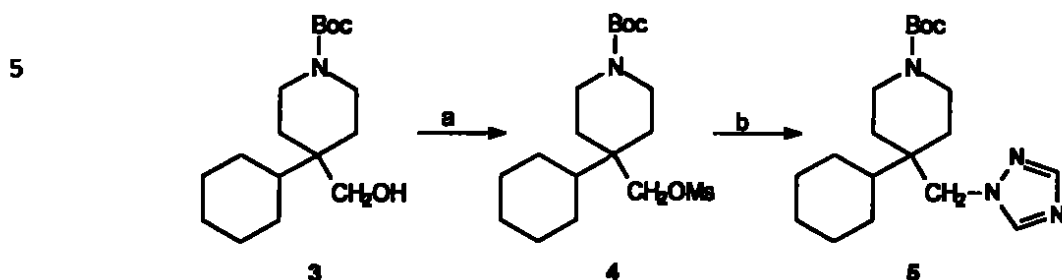
Preparación de (4-ciclohexilpiperidin-4-il)-metanol (2): A una solución enfriada ($-5\text{ }^\circ\text{C}$) de hidruro de aluminio y litio (900 mL, 0.90 moles, solución a 1.0M en THF) se agregó tetrahidrofurano (2000 mL) y éster etílico de ácido 4-ciclohexil-piperidin-4-carboxílico, 1, (59.5 g, 249 moles. La solución resultante se agitó a una temperatura entre $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y $+3\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante sesenta y seis horas adicionales. Luego se volvió a enfriar la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se extingió lentamente con cloruro de amonio saturado (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y luego se agregó acetato etílico: metanol: trietilamina a una proporción de 87:10:3 (500 mL). Luego la suspensión se agitó a temperatura ambiente

durante 20 minutos y se filtró a través de una almohadilla de Celite.. Los sólidos se volvieron a suspender en THF: EtOAc 1:1 (2000 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la suspensión se
5 agitó nuevamente a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se combinó y se concentró al vacío para producir 53.6 g de una mezcla del compuesto deseado y 4-ciclohexil-piperidin-4-carbaldehído. La mezcla cruda se utilizó directamente sin mayor purificación.

10 **Preparación de éster ter-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetilpiperidín-1-carboxílico (3):**
text. Se agregó bicarbonato de di-ter-butilo (79 g, 362 moles) a una solución agitada de (4-ciclohexil-piperidín-4-il)-metanol, 2, (53.6 g) y trietilamina (180 mL) en
15 MeOH (1600 mL) a 0 °C. La solución resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. La solución se concentró al vacío y se purificó por medio de cromatografía eluyéndose con EtOAc/hexano 3:2, para producir 35.8 g (48 % producción)
20 del producto deseado como un sólido color 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⁺).

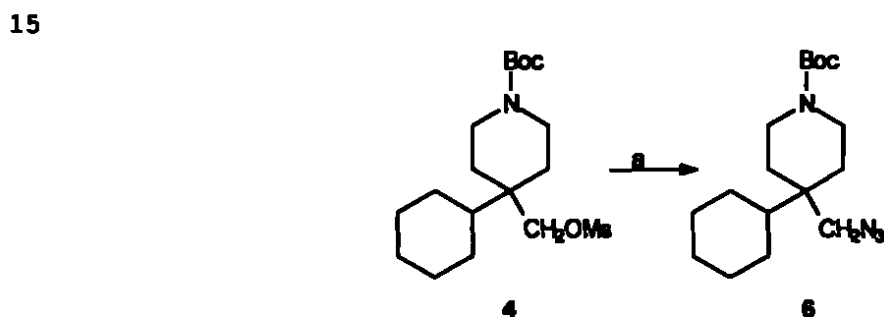
A partir del compuesto intermedio 3, se puede
25 obtener una serie de otros precursores útiles en la preparación de los ligandos de receptor de melanocortina.

Se puede utilizar mesilato 4 para introducir una variedad de piperidina sustituida en la posición 4, por ejemplo, triazol 5:



Reactivos y condiciones: (a) MsCl , Et_3N ; (b) triazol
sódico, DMF

o azida 6 que puede utilizarse para introducir una variedad de grupos funcionales como se describe aún más a continuación.



Reactivos y condiciones: (a) NaN_3 , DMF

Preparación de éster ter-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-metanosulfoniloximetilpiperidín-1-

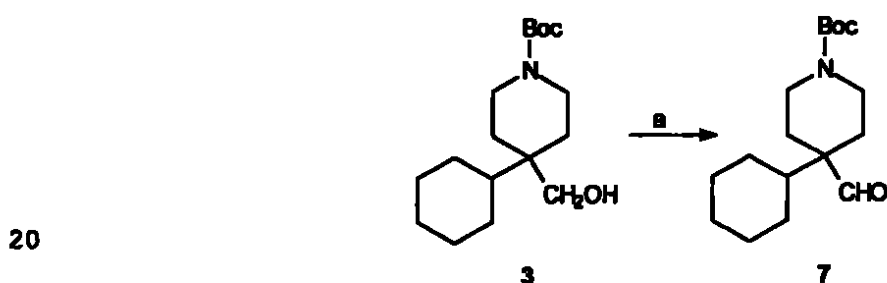
carboxílico (4): Se agregó cloruro de metansulfonilo (1.8 mL, 23.0 moles) a una solución agitada de éster ter-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetilpiperidín-

1-carboxílico, 3, (3.42 g, 11.48 moles) y trietilamina (4.8 mL, 2.8 moles) en diclorometano (30 mL) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se dejó calentarse a la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La
 5 reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, secaron, filtraron y concentraron al vacío para producir el producto deseado en forma cuantitativa. El material se
 10 usó para el siguiente paso sin necesidad de purificación.

Preparación de éster ter-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidín-1-carboxílico (5): A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-metansulfoniloximetil-piperidín-1-carboxílico (39 g, 103.8 moles) en N,N-dimetilformamida
 15 (200 mL) se le agregó triazol sódico (38 g, 415.2 moles). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 24 y luego se enfrió a la temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida y el producto sin refinar se
 20 purificó con sílice (EtOAc: hexano 80:20) para producir 28.7 g (79.7 % de rendimiento) del compuesto deseado como un sólido incoloro. ¹H NMR (CD₃OD) 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, (M+H⁺),
 25 371 (M+Na⁺)

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-azidometilpiperidín-1-carboxílico (6): A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-metansulfoniloximetil-piperidín-1-carboxílico, 4, (2.42 g, 6.73 moles) en DMF (25 mL) se le agregó azida sódica (1.32 g, 20.2 moles) y la mezcla se calentó y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió y luego se extinguió con agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (30 mL), se secó, filtró y se concentró al vacío para producir el producto sin refinar como un aceite café que se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice eluyéndose con hexano/EtOAc 3:1 para producir el producto deseado con un 76 % de rendimiento (1.91 g) como un aceite incoloro.

El aldehído intermedio 7 puede utilizarse para preparar diversas unidades W².

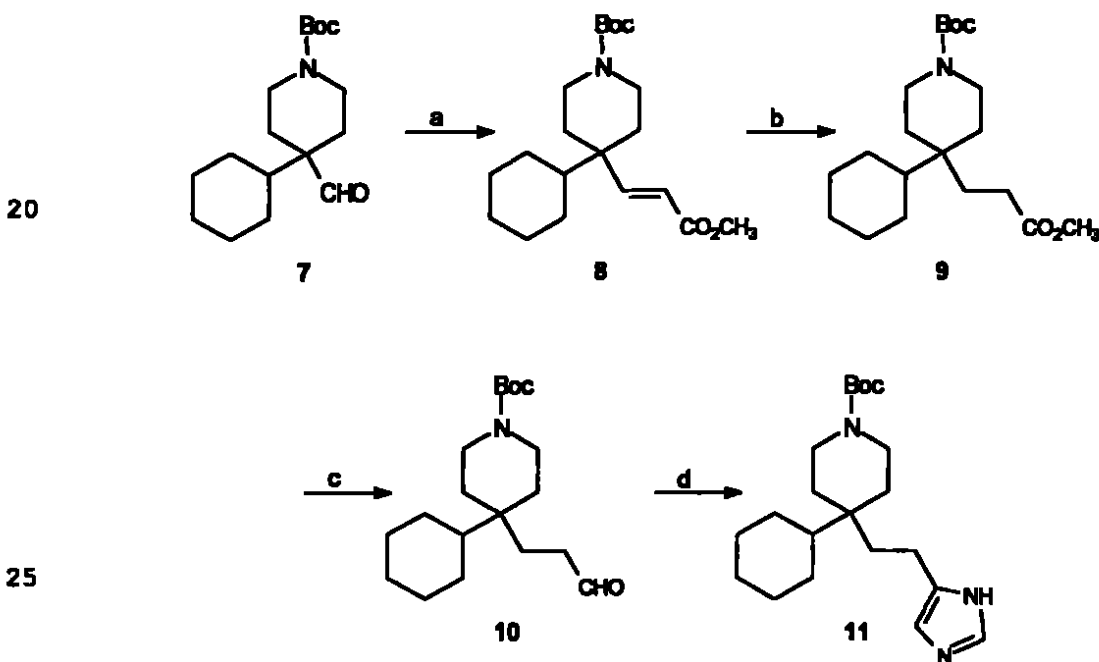


Reactivos y condiciones: (a) $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{NRuO}_4$; N-óxido de 4-metilmorfolina; tamices 3 Å; temperatura ambiente, 1 hora.

25

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-formil-piperidín-1-carboxílico (7): A una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-hidroximetil-piperidín-1-carboxílico, 3, (1.0 g, 3.36 moles), N-óxido de 4-metilmorfolino (0.54 g, 4.64 moles), y tamices moleculares (0.5 g) en cloruro de metileno (20 mL) en una atmósfera de argón se le agregó perrutenato de tetrapropilamono (35.5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 1 hora después de lo cual la solución se filtró a través de una almohadilla de sílice y el solvente se retiró al vacío para producir el producto como un aceite incoloro, que se utilizó sin más purificación. MS (ESI) m/z 318, $(M+Na^+)$.

Lo que sigue son ejemplos no restrictivos de grupos funcionales y precursores de grupos funcionales que pueden prepararse a partir de aldehído 7.



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 ; temperatura ambiente, 1 hr. (b) H_2 :Pd/C, MeOH; ta, 2 hr. (c) DIBAL, CH_2Cl_2 ; temperatura ambiente, 40 min. (d) TosMIC, NaCN, EtOH; ta, 3 hr.

5

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxycarbonil-vinil)-piperidín-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 le agregó éster ter-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-formil-piperidín-1-carboxílico, 7, (2.58 mg, 8.72 moles) a una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una hora y el solvente se retiró mediante presión reducida.. El producto sin refinar se purificó con (cloruro de metileno: metanol = 15:1 R_f = 0.78) para producir 2.64 g (86 % de rendimiento) del compuesto deseado.

20

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxycarbonil-etil)-piperidín-1-carboxílico (9): A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxycarbonil-vinil)-piperidín-1-carboxílico, 8, (2.64 g, 7.5 moles) en metanol (30 ml) se le agregó paladio al 10 % en carbono (120 mg) en una atmósfera de argón. La mezcla se purgó

con hidrógeno y luego se agitó durante dos horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla de la reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto sin refinar se purificó con sílice para producir 2.57 g (97 % de rendimiento) del compuesto deseado.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-oxo-propil)-piperidín-1-carboxílico (10):

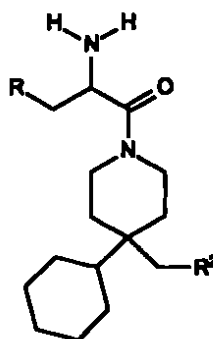
A una solución enfriada (-78°C) de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(2-metoxycarbonil-etil)-piperidín-1-carboxílico, 9, (1.0 g, 2.833 moles) en 40 ml de cloruro de metileno anhidro se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (5.75 ml, 1 M, 5.75 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos antes de extinguirse mediante la adición de 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, se filtró y concentró al vacío para producir 915 mg (>99 % de rendimiento) del compuesto deseado como un aceite incoloro.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-piperidín-1-carboxílico (11): Se sometió a tratamiento una solución de éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-oxo-propil)-piperidín-1-carboxílico, 10, (300 mg, 0.93) en

etanol (10 ml) con isocianuro de tosilmétilo (tosMIC) (176 mg, 0.93 moles) y cianuro de sodio (6 mg) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el solvente a presión reducida y se agregó amoníaco en metanol (2M, 10 ml). La mezcla se agitó en un tubo sellado durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el residuo se absorbió en cloroformo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, luego se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un aceite color rojo. El residuo se purificó con sílice (cloruro de metileno:metanol = 15:1, R_f = 0.58) para producir 141 mg (42 % de rendimiento) del producto deseado.

Los compuestos que comprenden la Categoría I de los ligandos para el receptor de melanocortina de la presente invención son las 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-il-piperidinas que tienen el andamio molecular general:

20



en donde R y R₂ se definen en el siguiente Cuadro I.

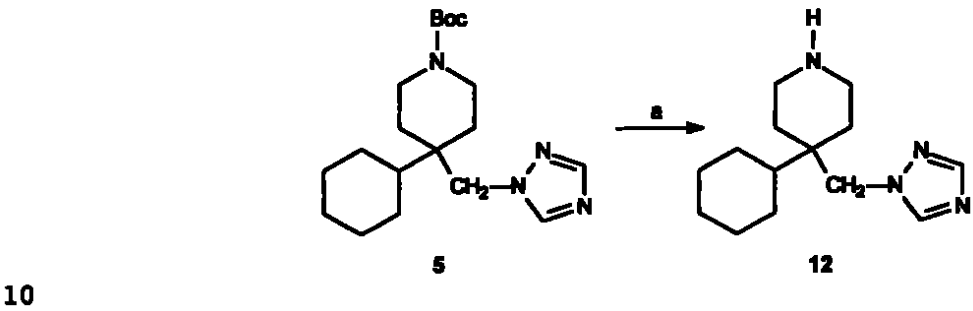
25

CUADRO I

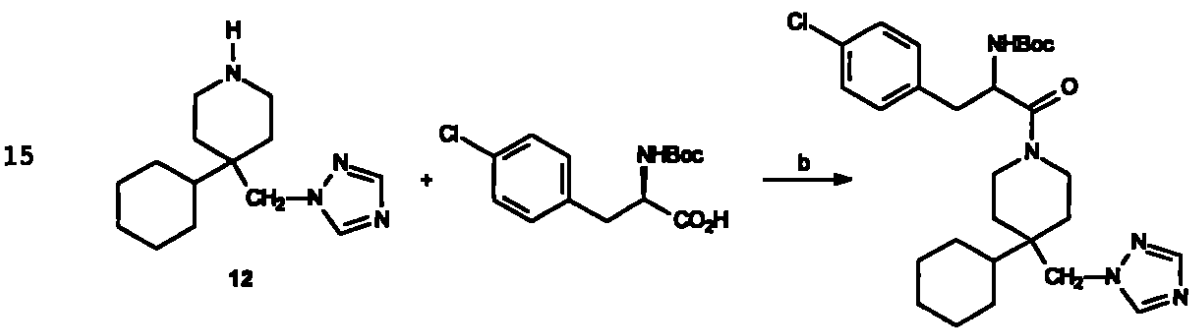
Núm.	R	R ²
1	fenilo	NH ₂
2	fenilo	imidazol-1-ilo
3	fenilo	imidazol-2-ilo
4	fenilo	imidazol-4-ilo
5	fenilo	1-metilimidazol-4-ilo
6	fenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo
7	fenilo	-NHC(O)NHCH ₃
8	fenilo	-NHC(=NCN)NHCH ₃
9	fenilo	-NHC(=NCH ₃)SCH ₃
10	fenilo	-NH(C=S)NHCH ₃
11	fenilo	(tiazol-2-il)amino
12	fenilo	tetrazolilo
13	4-fluorofenilo	NH ₂
14	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo
15	4-fluorofenilo	imidazol-2-ilo
16	4-fluorofenilo	imidazol-4-ilo
17	4-fluorofenilo	1-metilimidazol-4-ilo
18	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo
19	4-fluorofenilo	-NHC(O)NHCH ₃
20	4-fluorofenilo	-NHC(=NCN)NHCH ₃
21	4-fluorofenilo	-NHC(=NCH ₃)SCH ₃
22	4-fluorofenilo	-NH(C=S)NHCH ₃
23	4-fluorofenilo	(tiazol-2-il)amino
24	4-fluorofenilo	tetrazolilo
25	4-clorofenilo	NH ₂
26	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo
27	4-clorofenilo	imidazol-2-ilo
28	4-clorofenilo	imidazol-4-ilo
29	4-clorofenilo	1-metilimidazol-4-ilo
30	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo
31	4-clorofenilo	-NHC(O)NHCH ₃
32	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHCH ₃
33	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)SCH ₃
34	4-clorofenilo	-NH(C=S)NHCH ₃
35	4-clorofenilo	(tiazol-2-il)amino
36	4-clorofenilo	tetrazolilo
37	4-hidroxifenilo	NH ₂
38	4-hidroxifenilo	imidazol-1-ilo

39	4-hidroxifenilo	imidazol-2-ilo
40	4-hidroxifenilo	imidazol-4-ilo
41	4-hidroxifenilo	1-metilimidazol-4-ilo
42	4-hidroxifenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo
43	4-hidroxifenilo	-NHC(O)NHCH ₃
44	4-hidroxifenilo	-NHC(=NCN)NHCH ₃
45	4-hidroxifenilo	-NHC(=NCH ₃)SCH ₃
46	4-hidroxifenilo	-NH(C=S)NHCH ₃
47	4-hidroxifenilo	(tiazol-2-il)amino
48	4-hidroxifenilo	tetrazolilo

A continuación se muestra un esquema de reacción para la preparación de análogos abarcados por la Categoría I de los ligandos de receptor de melanocortina de la presente invención.

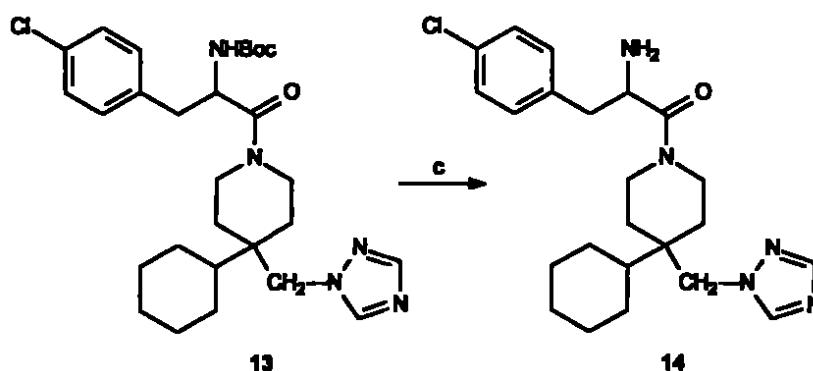


Reactivos y condiciones: (a) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; temperatura ambiente 1 hr.



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

5



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

EJEMPLO 1

10 2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-
[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)propan-1-ona (14)

Preparación de 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetilpiperidina (12): A una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano/agua (1:1:0.1, 10 mL) se
 15 le agregó éster *tert*-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-carboxílico, 5, (3.5 g, 10 moles) al residuo obtenido en el procedimiento descrito anteriormente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 a 60 minutos. La solución de la reacción se
 20 concentró al vacío y se dividió entre NaHCO₃ y EtOAc acuoso. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto sin refinar se purificó mediante HPLC sobre gel de sílice para producir el producto deseado.

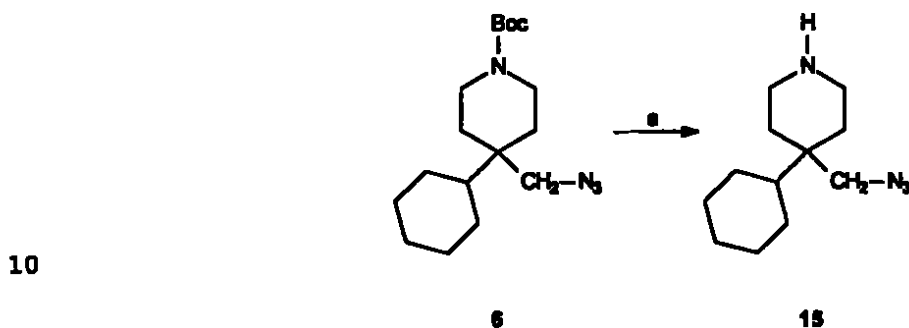
Preparación de éster *tert*-butilico del ácido
 25 **[1-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)- 2-oxo-etil] carbámico (13):** A

una solución de 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetilpiperidina, 12, (2.16 g, 8.74 moles), ácido (R)-2-N-(tert-butoxi-carbonilo)-amino-3-(4-cloro)fenilpropanóico [Boc-D-Ph(p-Cl)-OH] (2.65 g, 9.18 moles), 1-hidroxibenzotriazol (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). Se agitó la reacción durante 6 horas después de lo cual se extinguió agregando NH₄Cl acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las fases combinadas se secaron, se concentraron *in vacuo*, y el producto sin refinar resultante se purificó con gel de sílice para producir el producto deseado

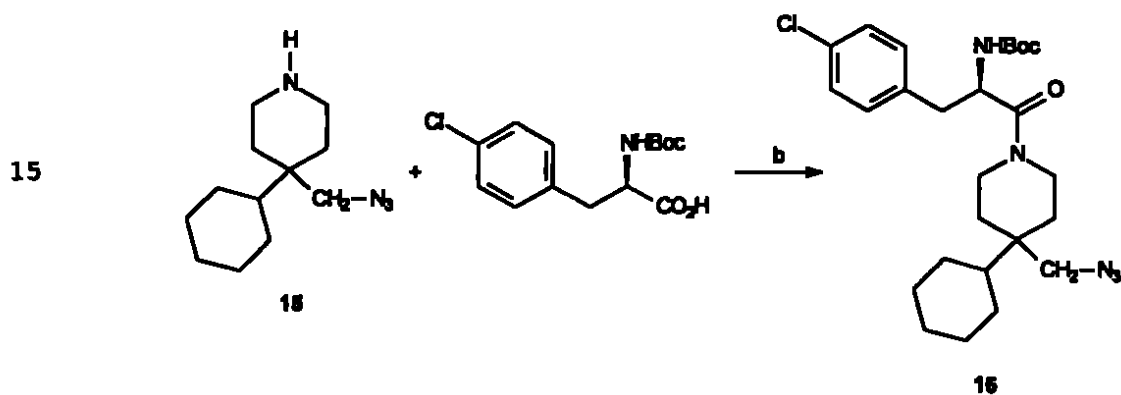
Preparación de 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)propan-1-ona (14): A una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano/agua (1:1:0.1, 5 mL) se le agrega éster tert-butilico del ácido [1-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil] carbámico, 13, (3.5 g, 6.65 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 a 60 minutos. La solución de la reacción se concentró al vacío y se dividió entre NaHCO₃ y EtOAc acuoso. La fase orgánica se concentró *in vacuo* y el producto sin refinar se purificó

por medio de HPLC sobre gel de sílice para producir el producto deseado.

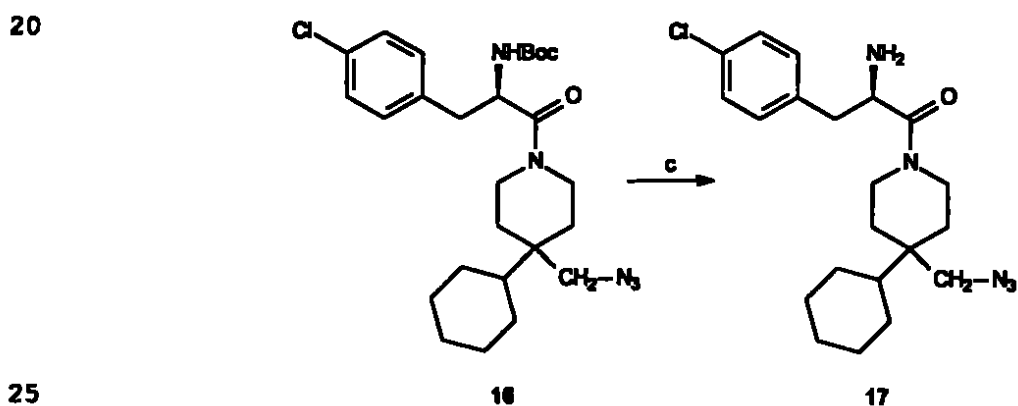
El siguiente esquema de reacción utiliza el intermedio 6 para la preparación de otros análogos de 5 Categoría I.



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



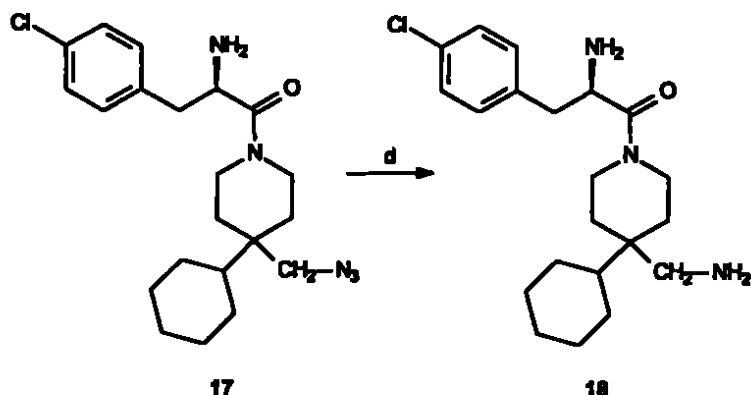
Reactivos y condiciones: (b) EDCI, HOBT, NMM; ta, 18 hr.



25

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

5



Reactivos y condiciones: (d) H_2 :Pd/C, piridina, MeOH; ta 2
hr.

10 EJEMPLO 2

2-(4-aminometil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-3-(4-clorofenil)-propan-1-ona (18)

Preparación de 4-azidometil-4-ciclohexil-piperidina (15): A una solución lista para usarse de
ácido trifluoroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1,
20 ml) se agregó a éster *tert*-butílico del ácido 4-azidometil-4-ciclohexil-piperidin-1-carboxílico, 6, (1.91 g, 5.92 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante
0.5-1.0 horas. Luego se concentró la reacción a presión
reducida y se dividió entre acetato etílico y bicarbonato
sódico acuoso. Las fases orgánicas se separaron y el
solvente se retiró a presión reducida. El producto sin
refinar se purificó mediante HPLC preparativa para
producir 1.32 g (100 % de rendimiento) del producto
deseado como sal de ácido trifluoroacético. MS (ESI) m/z
223, (M+H⁺)

Preparación de éster tert-butílico del ácido [2-(4-azidometil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-R-(4-clorobencil)-2-oxo-etil]-carbámico (16): A una solución de 4-azidometil-4-ciclohexil-piperidina, 15, (1.95g, 8.74 moles), ácido 2-(R)-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)-propiónico (2.65 g, 9.18 moles), 1-hidroxibenzotriazol (2.36 g, 17.5 moles), 4-metil-morfolina (35.0 moles, 3.83 mL) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodi-imida (2.16 g, 11.4 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Luego se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso y la reacción se extrajo con acetato etílico. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y concentró a presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante cromatografía para producir 3.35 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 504, (M+H⁺)

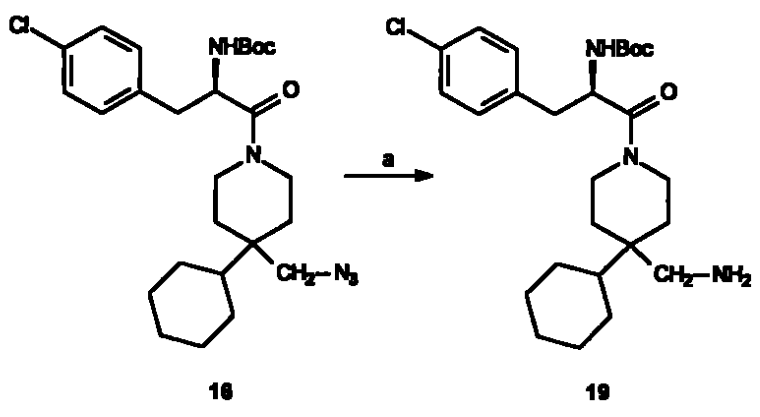
Preparación de 2-(R)-amino-1-(4-azidometil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-3-(4-clorofenil)-propan-1-ona (17): A una solución lista para usarse de ácido trifluoroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1, 15 ml) se agregó a éster tert-butílico del ácido [2-(4-azidometil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-R-(4-clorobencil)-2-oxo-etil]-carbámico, 16, (3.35 g, 6.65 moles), la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se

dividió entre acetato etílico y bicarbonato sódico acuoso. Las fases orgánicas se separaron y el solvente se retiró a presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante HPLC preparativa para producir 2.68 g (99 % de rendimiento) del producto deseado. MS (ESI) m/z 404, (M+H⁺)

Preparación de 2-(R)-amino-1-(4-aminometil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-fenil)-propan-1-ona (18): A una solución de 2-(R)-amino-1-(4-azidometil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-fenil)-propan-1-ona, 17, (2.68, 6.7 moles) y piridina (5 mL) en metanol (25 mL) se le agregó paladio en carbono (5 %, 150 mg) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se purgó con un flujo de hidrógeno y luego se agitó durante 2 horas a una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite, el producto filtrado se concentró para producir 2.4 g (96 % de rendimiento) del compuesto deseado.

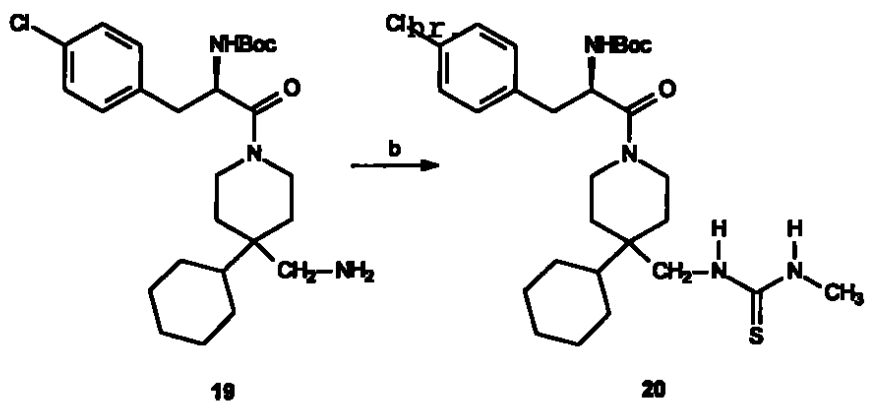
El siguiente esquema de reacción utiliza el intermedio 16 para la preparación de otros análogos de Categoría I.

5



Reactivos y condiciones: (a) H_2 :Pd/C, piridina, MeOH; ta 2

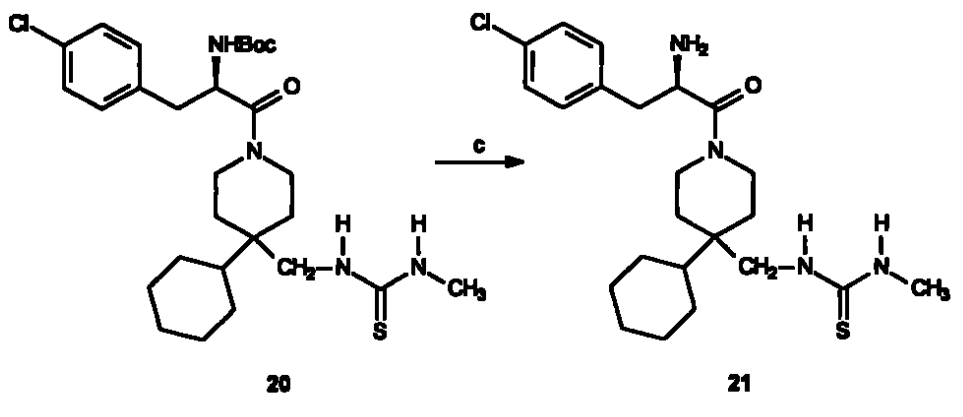
10



15

Reactivos y condiciones: (b) CH_3NCS , CH_2Cl_2 ; ta 2 hr.

20



Reactivos y condiciones: (c) TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O ; ta 1 hr.

EJEMPLO 3

1-{1-[2-Amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-ilmetil}-3-metiltiourea (21)

Preparación de éster tert-butílico del ácido

5 **[2-(4-aminoetil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-R-(4-clorobencil)-2-oxo-etil]-carbámico (19):** A una solución de éster tert-butílico del ácido [2-(4-azidometil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-(R)-(4-clorobencil)-2-oxo-etil]-carbámico, 16, (5.04 g, 10 moles) y piridina (10
10 mL) en metanol (50 mL) se agrega paladio en carbono (5 %, 300 mg) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se purgó con un flujo de hidrógeno y se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla de reacción se filtró a través de
15 una pequeña almohadilla de Celite, el producto filtrado se concentró para producir 4.6 g (96 % de rendimiento) del compuesto deseado.

Preparación de éster tert-butílico del ácido

(1-(4-clorobencil)-2-{4-ciclohexil-4-[(3-metiltioureído)-metil]piperidin-1-il}-2-oxo-etil)-carbámico (20): A una
20 solución agitada de éster tert-butílico del ácido [2-(4-aminoetil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-R-(4-clorobencil)-2-oxo-etil]-carbámico, 19, (46 mg, 0.096 moles) en cloruro de metileno (6 mL) se le agregó
25 isotiocianato de metilo (10 mg, 0.11 moles) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se

retiró a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico para producir el compuesto deseado.

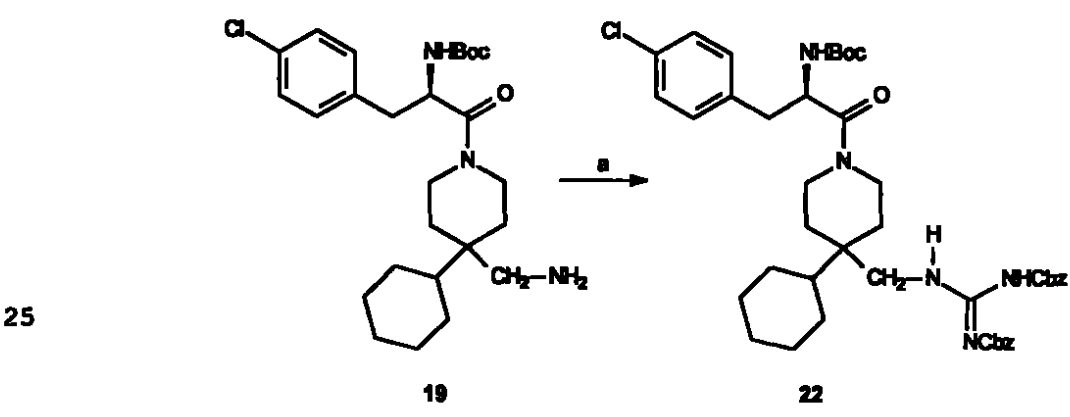
Preparación

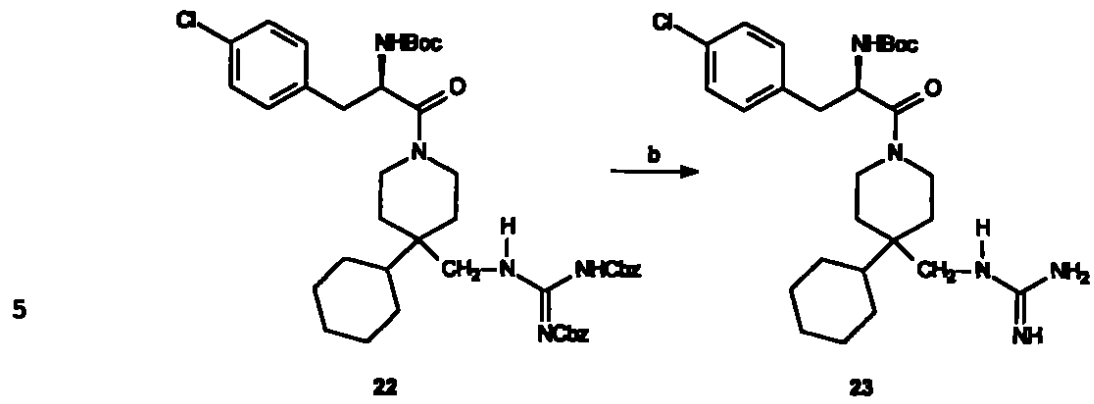
1-{1-[2-amino-3-(4-

clorofenil)propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-ilmetil)-

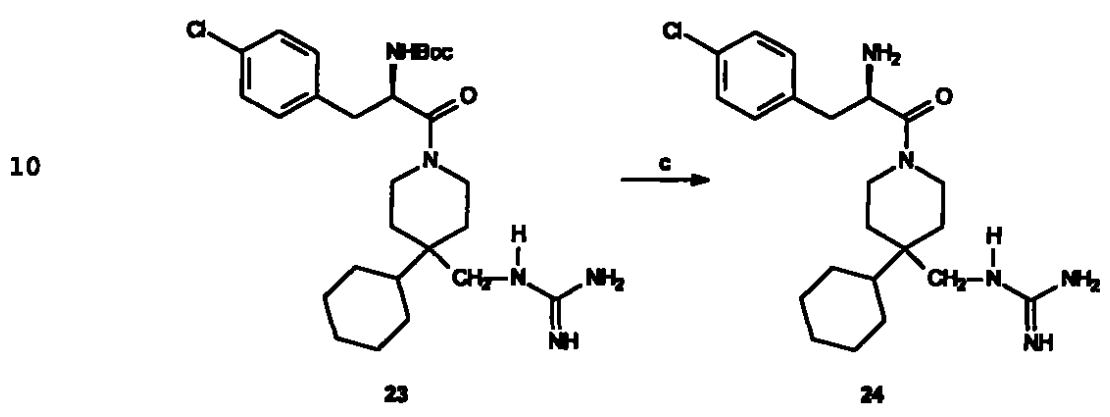
5 3-metil-tiourea (21): Una solución lista para usarse de ácido trifluoroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1, 2 ml) se le agrega éster tert-butílico del ácido (1-(4-clorobencil)-2-{4-ciclohexil-4-[(3-metiltio-
ureído)metil]piperidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbámico, 20,
10 (0.5 g, 1 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se dividió entre acetato etílico y bicarbonato sódico acuoso. Las fases orgánicas se separaron y el solvente se retiró a presión reducida. El producto sin refinar se
15 purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético (100 %).

El siguiente esquema de reacción utiliza el intermedio 6 para la preparación de otros análogos de
20 Categoría I.





Reactivos y condiciones: (b) Pd; ta, 18 hr.



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

15

EJEMPLO 4

N-(1-[2-Amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-ilmetil}-guanidina (24)

Preparación de éster tert-butílico del ácido

20

{2-[4-ciclohexil-4-(di-carbobenciloxiguanidinil)piperidin-1-il]-1-(4-clorobencil)-2-oxo-etil} carbámico (22): Se agregó cloruro de mercurio (II) (401 mg, 0.48 moles) a una solución agitada de éster tert-butílico del ácido [2-(4-aminoetil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-R-(4-clorobencil)-2-oxo-etil]-carbámico, 19, (588 mg, 1.23

25

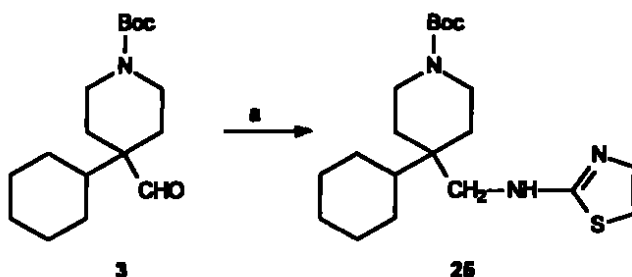
moles), 1,3-bis(benzoxycarbonil)-2-metil-tioseudo urea (441 mg, 1.23 moles) y trietilamina (0.62 mL, 5.64 moles) en DMF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El producto filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó con sílice para producir el producto deseado.

Preparación de éster tert-butílico del ácido [1-(4-clorobencil)2-2(4-ciclohexil-4-guanidinometil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (23): A una solución (100 mg) en éster tert-butílico del ácido {2-[4-ciclohexil-4-(di-carbobenciloxiguanidinil)-piperidin-1-il]-1-(4-clorobencil)-2-oxo-etil} carbámico, 22, MeOH (3 mL) se le agregó Pd/C al 10 % (12 g) mediante protección con argón. La pulpa resultante se purgó con un flujo de hidrógeno y luego se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de Celite para retirar el catalizador y el producto filtrado se concentró *in vacuo* para producir el producto deseado.

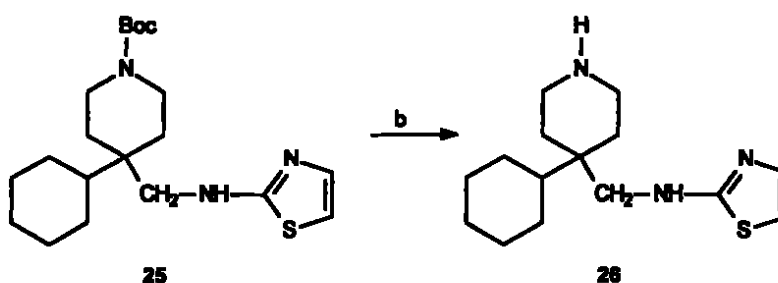
Preparación de N-{1-[2-amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-ilmetil}-guanidina (24): A una solución de ácido tricloroacético/diclorometano/agua (1:1:0.1, 20 mL) se agregó éster tert-butílico del ácido [1-(4-clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-guanidinometil-piperidin-1-il)-2-oxo-

etil]-carbámico, **23**, (5.24 g 6.65 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 a 60 minutos. Luego la solución de reacción se concentró al vacío y dividió entre NaHCO₃ y EtOAc acuoso. La fase orgánica se concentró *in vacuo* y el producto sin refinar se purifica por medio de HPLC con gel de sílice para producir el producto deseado.

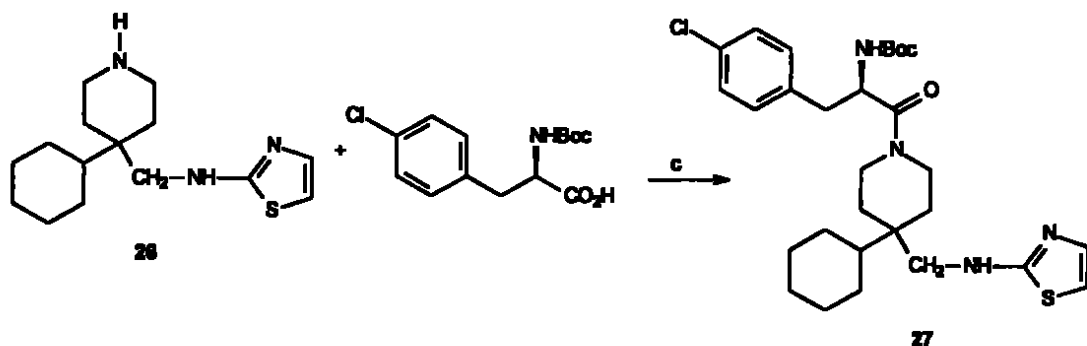
Los siguientes esquemas de reacción utilizan el intermediario **3** para la preparación de otros análogos de Categoría I.



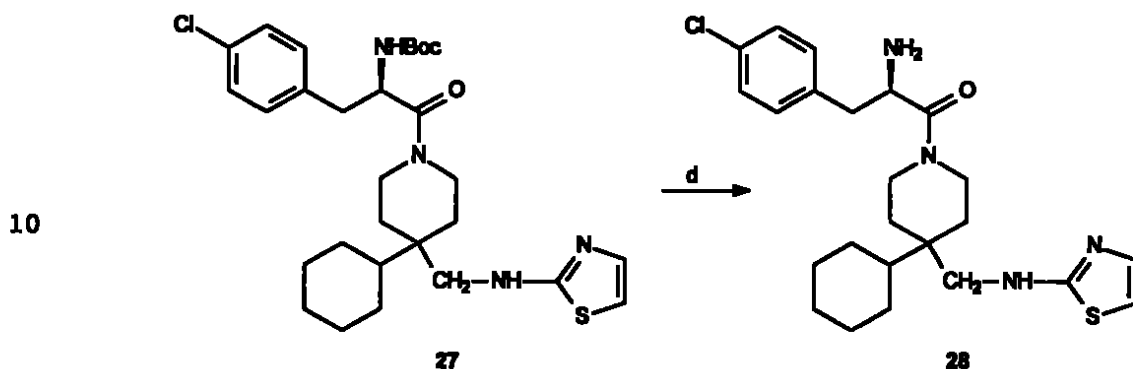
Reactivos y condiciones: (a) (i) 2-aminotiazol, tolueno; reflujo 18 hr; (ii) HB(AcO)₃, ta 3 hr.



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



Reactivos y condiciones: (c) EDCI, HOBT, NMM; ta, 18 hr.



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

15 EJEMPLO 5

2-R-amino-3-(4-cloro-fenil)-1-[4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-propan-1-ona (28)

Preparación de éster *tert*-butílico del 4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilaminometil)-piperidin-1-

20 **carboxílico (25):** En tolueno (15 mL) 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) y la mezcla se sometió a reflujo usando un aparato Dean-Stark durante la noche. Luego se
25 enfrió la solución a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 3 horas y luego se diluyó con acetato etílico. La mezcla de reacción se lavó con una solución de salmuera y bicarbonato de sodio acuoso. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo
5 se purificó mediante HPLC preparativa para producir 312 mg (82 % de rendimiento) del compuesto deseado. MS (ESI) m/z 380 (M+H⁺)

Preparación de (4-ciclohexil-piperidin-4-ilmetil)-tiazol-2-il-amina (26): Una solución lista para
10 usarse de ácido tricloroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1, 7 mL) se le agregó éster tert-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilaminometil)-piperidin-1-carboxílico, 25, (312 mg, 0.82 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 horas. Luego se
15 concentró la mezcla a presión reducida y se dividió entre acetato etílico y bicarbonato de sodio acuoso. Las fases orgánicas se separaron y el solvente se retiró a presión reducida. El producto sin refinar se purificó en HPLC preparativa para producir 220 mg (96 % de rendimiento) y
20 el compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

Preparación de éster tert-butílico del ácido (1-(R)-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilaminometil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil)-carbámico (27):
25 A una solución de (4-ciclohexil-piperidin-4-ilmetil)-tiazol-2-il-amina, 26, (39 mg, 0.14 moles), ácido 2-(R)-

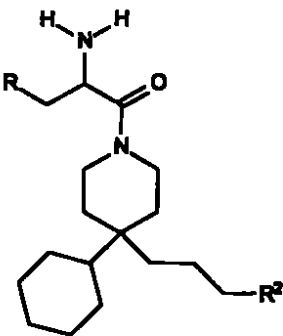
tert-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico (44 mg, 0.147 moles), 1-hidroxibenzotriazol (38 mg, 0.28 moles), 4-metilmorfolina (0.56 moles, 62 μ L) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se le agregó 1-(3-
 5 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (35 mg, 0.183 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Luego se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso y la reacción se extrajo con acetato etílico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se
 10 concentró a presión reducida. El producto sin refinar se purificó con sílice para producir 48 mg (61 % de rendimiento) del compuesto deseado. MS (ESI) m/z 561 (M+H⁺)

Preparación de 2-(R)-amino-3-(4-clorofenil)-1-
 15 **[4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilmetil-piperidin-1-il)]-propan-1-ona (28):** Una solución lista para usarse de ácido tricloroacético:cloruro de metileno:agua (1:1:0.1, 3 mL) se agregó a éster tert-butilico del ácido [1-R-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(tiazol-2-ilaminometil)-
 20 piperidin-1-il]-2-oxo-etil)-carbámico, 27, (48 mg, 0.086 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se dividió entre acetato etílico y bicarbonato de sodio acuoso. El solvente se retiró a presión reducida y el
 25 residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 40 mg (99 % de rendimiento) del compuesto

deseado como sal de ácido trifluoroacético. MS (ESI) m/z 461 (M+H⁺)

Los compuestos que comprenden la Categoría II de los ligandos para el receptor de melanocortina de la presente invención son 4-ciclohexil-4-[1,2,4]triazol-1-il piperidinas con el andamio molecular general:

10



En donde R y R2 se definen a continuación en el Cuadro II.

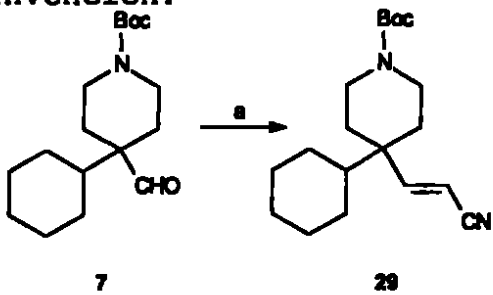
15

CUADRO II

Núm.	R	R ²
49	fenilo	NH ₂
50	fenilo	imidazol-1-ilo
51	fenilo	imidazol-2-ilo
52	fenilo	imidazol-4-ilo
53	fenilo	1-metilimidazol-4-ilo
54	fenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo
55	fenilo	-NHC(O)NHCH ₃
56	fenilo	-NHC(=NCN)NHCH ₃
57	fenilo	-NHC(=NCH ₃)SCH ₃
58	fenilo	-NH(C=S)NHCH ₃
59	fenilo	(tiazol-2-ilo)amino
60	fenilo	tetrazolilo
61	4-fluorofenilo	NH ₂
62	4-fluorofenilo	imidazol-1-ilo

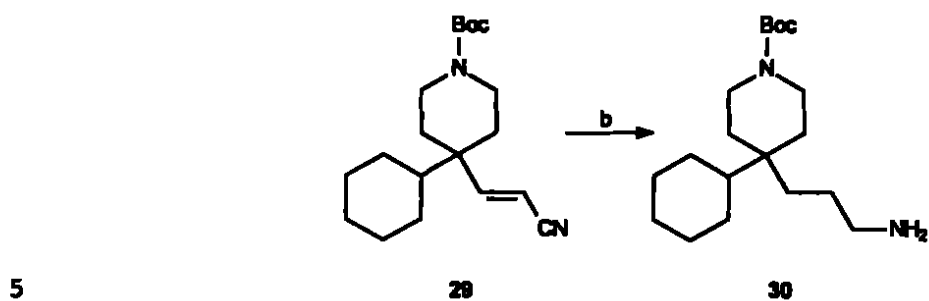
63	4-fluorofenilo	imidazol-2-ilo
64	4-fluorofenilo	imidazol-4-ilo
65	4-fluorofenilo	1-metilimidazol-4-ilo
66	4-fluorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo
67	4-fluorofenilo	-NHC(O)NHCH ₃
68	4-fluorofenilo	-NHC(=NCN)NHCH ₃
69	4-fluorofenilo	-NHC(=NCH ₃)SCH ₃
70	4-fluorofenilo	-NH(C=S)NHCH ₃
71	4-fluorofenilo	(tiazol-2-ilo)amino
72	4-fluorofenilo	tetrazolilo
73	4-clorofenilo	NH ₂
74	4-clorofenilo	imidazol-1-ilo
75	4-clorofenilo	imidazol-2-ilo
76	4-clorofenilo	imidazol-4-ilo
77	4-clorofenilo	1-metilimidazol-4-ilo
78	4-clorofenilo	[1,2,4]triazol-1-ilo
79	4-clorofenilo	-NHC(O)NHCH ₃
80	4-clorofenilo	-NHC(=NCN)NHCH ₃
81	4-clorofenilo	-NHC(=NCH ₃)SCH ₃
82	4-clorofenilo	-NH(C=S)NHCH ₃
83	4-clorofenilo	(tiazol-2-il)amino
84	4-clorofenilo	tetrazolilo

A continuación se muestra un esquema de reacción para preparar análogos abarcados por la Categoría II de los ligandos de receptor de melanocortina de la presente invención.

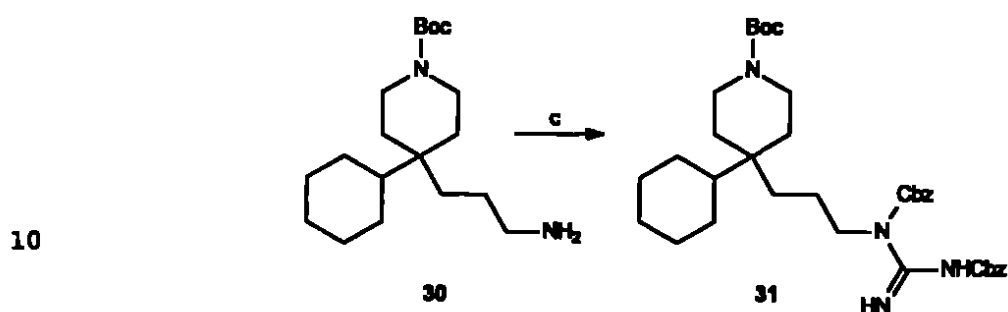


10

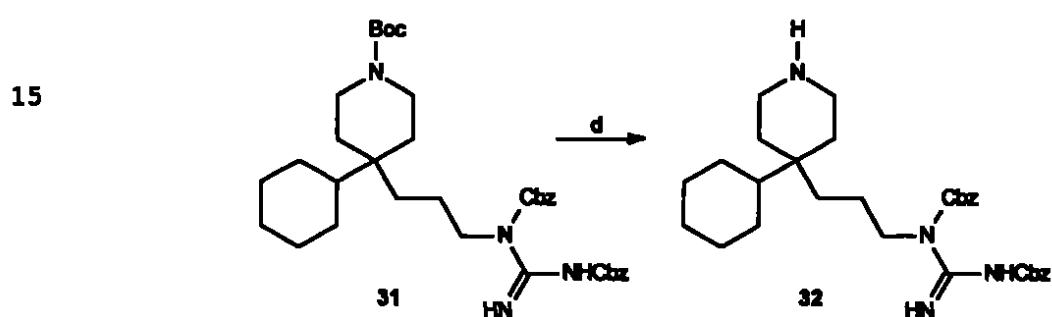
Reactivos y condiciones: (a) dimetilphosphonacetonitrilo, LiCl, DBU; ta 1 hr.



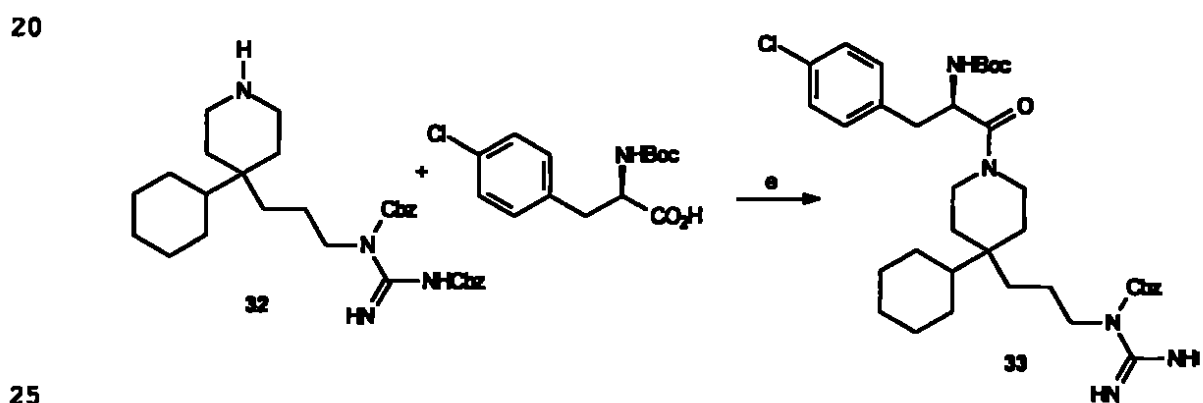
Reactivos y condiciones: (b) H_2 , NH_3 , Raney Ni; t_a , 6 hr.



Reactivos y condiciones: (c) HgCl_2 , $\text{CbzNHC}(\text{SCH}_3)=\text{NCbz}$,
TEA, DMF; t_a , 1 hr.



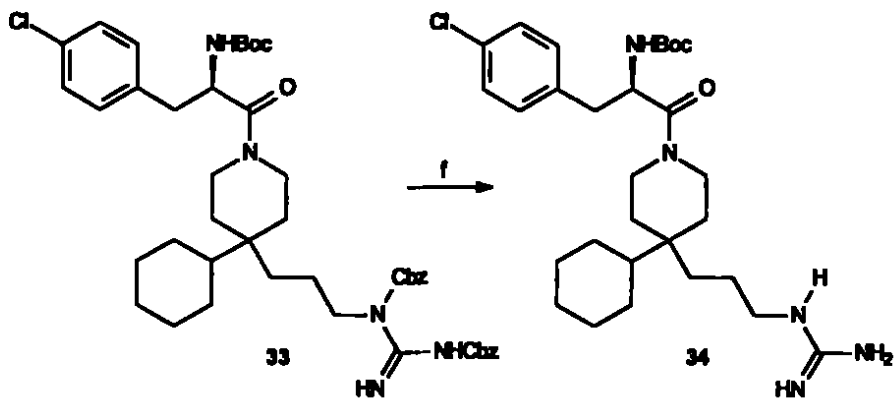
Reactivos y condiciones: (d) TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O ; t_a , 1 hr.



Reactivos y condiciones: (e) EDCI, NMM, HOBT, DMF; ta, 18

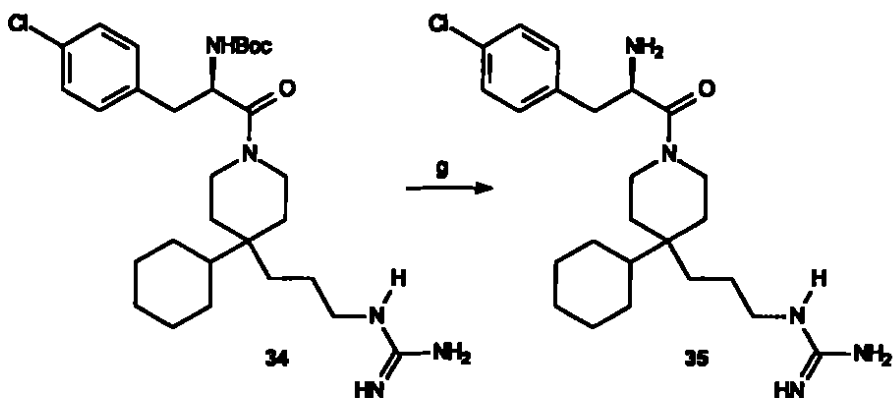
hr.

5



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

10



15

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

EJEMPLO 6

Éster tert-butílico del ácido [2-[4-ciclohexil-4-(3-
guanidino-propil)-piperidín-1-il]-1-R-(4-fluoro-bencil)-
2-oxo-etil]-carbámico (34):

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-
(2-cianovinil)-4-ciclohexilpiperidín-1-carboxílico (29):

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-formilpiperidina-1-carboxílico, 7, (992 mg, 3.35 moles) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y el solvente se retiró *in vacuo*. El producto sin refinar resultante se purificó con gel de sílice eludiéndose con diclorometano/metanol 15:1 para producir el producto deseado en un rendimiento cuantitativo.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-aminopropil)-4-ciclohexilpiperidin-1-carboxílico (30):

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-cianovinil)-4-ciclohexilpiperidin-1-carboxílico, 29, (800 mg, 2.35 moles) en MeOH (33 mL) se le agregó amoníaco (16 mL) y Raney Ni (50 mg). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, se purgó con gas hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (45 psi (310 kPa)) un aparato de hidrogenación convencional a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se filtró para eliminar el catalizador y el solvente se retiró *in vacuo* para producir el producto deseado que se obtiene como un aceite incoloro y pegajoso en un rendimiento cuantitativo.

Preparación de éster *ter*-butílico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-dicabobenziloxi-guanidino-propil)-piperidin-1-carboxílico (31): Se agregó cloruro de mercurio (II) (401 mg, 0.48 moles) a una solución agitada

de éster tert-butilico del ácido 4-(3-aminopropil)-4-ciclohexil-piperidin-1-carboxílico, 30, (425 mg, 1.23 moles) 1,3-bis(benzoxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudo eurea (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 horas y luego se diluyó con acetato etílico y se filtra a través de una almohadilla de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con sílice (cloruro de metileno/acetona 3:1) para producir 629 mg (78 % de rendimiento) del compuesto deseado como un sólido incoloro.

Preparación de N-[3-(4-ciclohexil-piperidin-4-il)-propil]dicarbobenciloxi-guanidina (32): Una solución lista para usarse de ácido trifluoroacético:cloruro de metileno: agua (1:1:0.1, 11 ml) se le agregó éster tert-butilico del ácido 4-ciclohexil-4-(3-dicarbobenciloxi-guanidino-propil)-piperidin-1-carboxílico, 31, (300 mg 0.46 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5-1.0 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se dividió entre acetato etílico y bicarbonato sódico acuoso. Las fases orgánicas se separaron y concentraron a presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante HPLC preparativa para producir 254 mg (>99 % de rendimiento) del compuesto deseado.

Preparación de éster tert-butílico del ácido

[2-[4-ciclohexil-4-(3-dicarbobenciloxi-guanidino-propil)-
piperidin-1-il]-1-(R-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]-
carbámico (33): A una solución de N-[3-(4-ciclohexil-

5 piperidin-4-il)-propil]-dicarbobenciloxi-guanidina, 32,
 (36 mg, 0.055 moles), ácido 2-(R)-ter-
 butoxicarbonilamino-3-(4-fluorofenil)-propiónico (18.6
 mg, 0.055 moles), 1-hidroxibenzotriazol (14.9 mg, 0.11
 moles), 4-metilmorfolina (0.22 moles, 24 ul) en N,N-

10 dimetilformamida (3 ml) se agregó 1-(3-
 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (14 mg, 0.07
 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche.
 Luego se agregó una solución acuosa del cloruro de amonio
 y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase

15 orgánica se separó, secó con sulfato de sodio, se filtró
 y concentró a presión reducida. El producto sin refinar
 se purificó con sílice para producir 35 mg (77 % de
 rendimiento) del compuesto deseado. MS (ESI) m/z 800,
 (M+H⁺).

20 **Preparación de éster tert-butílico del ácido**
[2-[4-ciclohexil-4-(3-guanidino-propil)-piperidin-1-il]-
1-R-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico (34): A una
 solución de éster tert-butílico del ácido [2-[4-

ciclohexil-4-(3-dicarbobenciloxi-guanidino-propil)-

25 piperidin-1-il]-1-(R)-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-
 etil]carbámico, 33, (100 mg) en metanol (3 mL) se le

agrega 10 % paladio sobre carbón (12 mg) bajo argón. La mezcla se purgó con un flujo de hidrógeno y luego se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla de reacción se filtró a través de pequeña almohadilla de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante HPLC preparativa para producir 18 mg (98 % de rendimiento) del compuesto deseado como sal de ácido tricloroacético. MS (ESI) m/z 532, (M+H⁺).

Preparación de N-(3-{1-[2-amino-3-(4-fluorofenil)-propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-il}-propil)-guanidina (35): Una solución lista para usarse de ácido trifluoroacético: cloruro de metileno: agua (1:1:0.1, 11 ml) se le agregó éster tert-butílico del ácido [2-[4-ciclohexil-4-(3-guanidino-propil)-piperidin-1-il]-1-R-(4-fluorobencil)-2-oxo-etil]carbámico, 34, (35 mg 0.042 moles) y la mezcla de reacción se agita durante 0.5-1.0 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se dividió entre acetato etílico y bicarbonato sódico acuoso. Las fases orgánicas se separaron y concentraron a presión reducida. MS (ESI) m/z 432, (M+H⁺).

Los siguientes son ejemplos no restrictivos de ligandos para el receptor de melanocortina según la presente invención.

- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 5 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidin-1-il)-propan-1-ona;;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(1'metansulfonil-4-[1,2,4]triazol-1-il-[4,4']bipiperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 10 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[1'metansulfonil-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-propan-1-ona;
- 15 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-pirrol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-(1H-imidazol-4-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 20 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;

- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclohexil-4-tiofen-2-ilmetil-piperidin-1-il]-propan-1-ona
- 5 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclopentil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclopentil-4-pirrol-1-ilmetil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 10 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-ciclopentil-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-ciclopentil-4-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 15 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclopentil-4-tiofen-2-ilmetil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclopropil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 20 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclopropil-4-pirrol-1-ilmetil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;

- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-ciclopropil-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 5 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-ciclopropil-4-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclopropil-4-tiofen-2-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 10 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-ciclopropilmetil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-cicloheptil-4-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 15 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4'-imidazol-1-ilmetil[1,4']-bipiperidin-1'-il)-propan-1-ona;
- 20 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-imidazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-imidazol-1-ilmetil-1'-mentansulfonilo-[4,4']bipiperidin-1-il)-propan-1-ona;

- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(1'-acetil-4-imidazol-1-ilmetil-[4,4']bipiperidin-1-il)-propan-1-ona;
- 5 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4'-(5H-[1,2,4]triazolil-3-ilmetil)-[1,4']-bipiperidin-1'-il]-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-1'-mentansulfonilo-[4,4']bipiperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 10 [1,2,4]-triazol-4-ilamida del ácido 1-[2-amino-3-(4-clorofenil)-propionil]-4-ciclohexilpiperidina-4-carboxílico;
- (2-metil-3H-imidazol-4-il)amida del ácido 1-[2-amino-3-(4-clorofenil)-propionil]-4-
- 15 ciclohexilpiperidina-4-carboxílico;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-ciclohexil-4(2-imidazol-1-iletíl)-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4ciclopropil-4(2-imidazol-1-iletíl)-piperidin-1-il]-propan-1-
- 20 ona;
- 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-ciclopropilmetil-4(2-imidazol-1-iletíl)-piperidin-1-il]-propan-1-ona;

2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-tiofen-2-il-4-(2-imidazol-1-iletíl)-piperidin-1-il]-propan-1-ona;

5 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metilen-ciclopentil)metil-4-(2-imidazol-1-iletíl)-piperidin-1-il]-propan-1-ona;

2-{1-[2-amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-(2-imidazol-1-iletíl)piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanona;

10 2-{1-[2-amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-imidazol-1-ilmetil)piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanona;

(1H-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 2-{1-[2-amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-ilmetil)-carboxílico;

(1-acetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 2-{1-[2-Amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxílico;

20 (1-metansulfonil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 2-{1-[2-Amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxílico;

25 FORMULACIONES

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

- a) Una cantidad eficaz de uno o más ligandos de receptor de melanocortina según la presente invención; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente
10 aceptables.

Las composiciones de la invención se proporcionan habitualmente en forma de dosificación unitaria. Para los propósitos de la presente invención, el término "formas de dosificación unitaria" se define en
15 la presente por comprender una cantidad eficaz de uno o más ligandos de receptor de 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
20 las demás modalidades de las composiciones comprenden de aproximadamente 3 mg a 500 mg, o 5 mg a 300 mg respectivamente.

Para fines de la presente invención, el término "excipiente" y "portador" se usan indistintamente a lo
25 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 excipientes farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos son azúcares, *inter alia*, lactosa, glucosa y sacarosa, sorbitol, manitol; almidones, entre otros, almidón de maíz y papa; celulosa y sus derivados, entre otros, carboximetil celulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos como ácido esteárico y estearato de magnesio; aceites

vegetales, propilenglicol, glicerina y polietilenglicol; agar; ácido algínico; agentes humectantes y lubricantes, *inter alia*, lauril sulfato sódico; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes de tableteado; 5 antioxidantes; conservadores; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica y amortiguadores.

Las técnicas convencionales de formulación farmacéutica se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Ciencias Farmacéuticas de Remington), Mack 10 Publishing Company, Easton, Pa., última edición y *Peptide and Protein Drug Delivery*, Marcel Dekker, NY, 1991. Las formas de dosificación útiles para elaborar las composiciones de la presente invención o que sean compatibles con los métodos de uso como se describe en la 15 presente se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas en la presente como referencia: *Modern Pharmaceutics* (Farmacéutica Moderna), Capítulo 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y col.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Formas de dosaje 20 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 25 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
5 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
10 formas precursoras o "profármacos" de los análogos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención como especies químicas que en sí mismas no sean un ligando de receptor de melanocortina como se describe en la presente, pero en
15 vez de esto sean formas de los análogos actuales que cuando se administran al cuerpo del ser humano o mamífero experimenten una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo, *inter alia*, enzimas presentes en el estómago, suero sanguíneo, la reacción química
20 libera el análogo antecesor. O alternativamente, el "profármaco" puede cruzar la barrera hematoencefálica antes de experimentar un cambio que libere el ligando receptor de melanocortina en su forma activa. El término "profármaco" se refiere a las especies que se convierten
25 *in vivo* en el compuesto farmacéutico activo.

MÉTODO DE USO

La presente invención también se relaciona con un método para regular uno 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 el paso de administrar a un ser humano o mamífero una que sea eficaz de una composición que comprende uno o más ligandos para el receptor de melanocortina según la presente invención.

Debido a que los ligandos de receptor de melanocortina de la presente invención pueden administrarse en forma en la que se logre más de un sitio de control, se puede regular al mismo tiempo más de un estado de enfermedad. Ejemplos no restrictivos de enfermedades que son afectadas por un agonista o antagonista que estimula al receptor MC-3 o MC-4, obesidad y otros trastornos de peso corporal, *inter alia*, anorexia y caquexia. El uso de ligandos para el receptor de melanocortina de la presente invención afecta así una variedad de enfermedades, estados de enfermedad, condiciones o síndromes que resultan en trastornos de peso corporal, *inter alia*, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de las arterias coronarias, presión sanguínea elevada, hipertensión, dislipidemia, cáncer (por ejemplo,

endometrial, cervical, ovárico, de mama, próstata, vesícula biliar, colon), irregularidades de la menstruación, hirsutismo, infertilidad, enfermedad de la vesícula, enfermedad de pulmón respectivo, apnea del
5 sueño, gota, osteoartritis y enfermedad tromboembólica.

Los ligandos de receptor MC-3 y MC-4 también son efectivos para el tratamiento de trastornos relacionados con el comportamiento, memoria (incluyendo el aprendizaje), función cardiovascular, inflamación,
10 sépsis, choque cardiogénico e hipovolémico, disfunción sexual, erección penial, atrofia muscular, reparación y crecimiento de nervios, crecimiento fetal intrauterino y lo similar.

Aunque los ligandos para el receptor de
15 melanocortina de la presente invención son entidades químicas discretas, el método de administración o el método de uso puede combinarse con otros sistemas adecuados para administración de fármacos. Por ejemplo, una técnica para administración de fármacos útil para los
20 compuestos de la presente invención es la conjugación del compuesto a una molécula activa capaz de transportarse a través de la barrera biológica (ver por ejemplo Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Research* (Investigación farmacéutica), Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995)). Un
25 ejemplo específico constituye el acoplamiento del compuesto de la invención a fragmentos de insulina para

lograr el transporte a través de la barrera hematoencefálica (Fukuta, M., y col. *Pharmaceutical Res.*, Vol. 11, págs. 1681-1688 (1994)). Para repasos generales de tecnología para la administración de fármacos adecuada para los compuestos de la invención ver Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Res.*, Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995) y Pardridge, W. M., *Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 71, págs. 3-10 (1992).

10 PROCEDIMIENTOS

Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar por su eficacia, por ejemplo, mediciones de las constantes de inhibición de citocina, K_i y valores IC_{50} que pueden obtenerse mediante cualquier método seleccionado por el formulador.

Ejemplos no limitativos 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.*, **43**: 87-96 (1994).
- ii) Análisis enzimático de sustratos fluorescentes según lo describe Thornberry y col. en *Nature*, **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 elementos de segundo mensajero como AMPc descrito por Chen y col., *Anal Biochem.* 226, 349-54, (1995).

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

La actividad funcional (predetección in vitro) puede evaluarse utilizando diversos métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la medición del Segundo mensajero, AMPc, como se describe en la cita (iv) evaluación por las técnicas de Citosensor y Microfisiómetro (Boyfield y col. 1996), o mediante el uso de compuestos de la invención solamente o en combinación con péptidos MSH naturales o sintéticos-.

Los compuestos de la presente invención interactuarán, de preferencia (es decir, selectivamente) con 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 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 que se miden según se describen anteriormente. Las fórmulas son las siguientes:

5 selectividad por MC-3 = [EC₅₀-MC-1] / [EC₅₀-MC-3]

 selectividad por MC-4 = [EC₅₀-MC-1] / [EC₅₀-MC-4]

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

15 En la presente, un compuesto se define como "selectivo para el receptor MC-4" cuando la "selectividad para "MC-3-" en la proporción anteriormente mencionada es de al menos 10. En otros tratamientos, métodos o composiciones, este valor es de al menos 100, mientras
20 que para otras modalidades de la presente invención la selectividad tiene un valor de al menos 500.

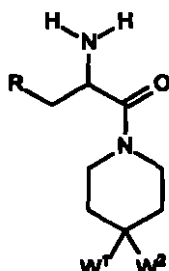
 Aunque se han descrito e ilustrado los aspectos particulares de la presente invención y sus modalidades, es obvio para el experto en la técnica que se pueden
25 hacer diversos cambios y modificaciones sin apartarse del

espíritu y alcance de la invención. Por ello, en las reivindicaciones anexas se pretende cubrir todas aquellas modificaciones y cambios que queden dentro del alcance de esta invención.

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



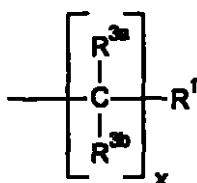
caracterizado porque R es una unidad hidrocarbilo sustituida o no sustituida seleccionada a partir del grupo formado por:

15

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

W¹ es una unidad colgante que tiene la fórmula:

20



R¹ se selecciona a partir del grupo formado por:

25

- i) Hidrógeno;

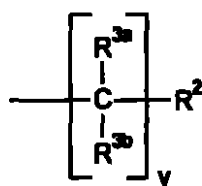
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C3-C8;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C6-C14;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C1-C7; y
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C3-C13;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por:

- i) Hidrógeno;
- ii) metil; y
- iii) R^{3a} y R^{3b} pueden considerarse conjuntamente para formar una unidad carbonilo;

el índice x tiene un valor de 0 a 10;

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



R^2 se selecciona a partir del grupo formado por:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C3-C8;

- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₄;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C₁-C₇;
- 5 v) anillos heterocíclicos aromáticos C₃-C₁₃;
- vi) -C(Y)R⁴;
- vii) -C(Y)₂R⁴;
- viii) -C(Y)N(R⁴)₂;
- 10 ix) -C(Y)NR⁴N(R⁴)₂;
- x) -CN;
- xi) -[C(R⁴)₂]C(R⁴)₂;
- xii) -N(R⁴)₂;
- xiii) -NR₄CN;
- 15 xiv) -NR₅C(Y)R₄;
- xv) -NR₅C(Y)N(R₄)₂;
- xvi) -NHN(R₄)₂;
- xvii) -NHOR₄;
- xviii) -NO₂;
- 20 xix) -OR₄;
- xx) y sus mezclas;

Y es -O-, -S-, =O, =S, =NR⁴, -R⁴ y sus mezclas;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -OH y sus mezclas; R⁵ es hidrógeno, halógeno y sus mezclas; M es hidrógeno o un
 25 catión formador de sal;

R^{3a} y R^{3b} son como se describieron anteriormente;

el índice y tiene un valor de 0 a 10.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque las unidades R se seleccionan a partir del grupo formado por
 5 fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metilfenilo y 4-acetoxifenilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W1 tiene la
 10 fórmula:



y R^1 se selecciona a partir del grupo formado por ciclohexilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo,
 15 ciclopentilo, cicloheptilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metanosulfonilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 2-ciclopentanona, ciclopentanon-2-ilmetilo, 2-metilenciclopentilmetilo y tiofen-2-ilo.

3. Un compuesto de conformidad con la
 20 reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R2 es una amida sustituida o no sustituida de cadena corta seleccionada a partir del grupo formado por R $-C(O)NHCH_3$;
 $-C(O)NHCH_2CH_3$; $-C(O)NHCH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$; $-C(O)NH_2$;
 $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$; $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$;
 25 $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$; $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$;

-C(O)NHCH₂CH₂OH; -NHC(O)CH₃; -NHC(O)CH₂CH₃ y -
NHC(O)CH₂CH₂CH₃.

4. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado además porque la unidad
5 W2 tiene la fórmula:

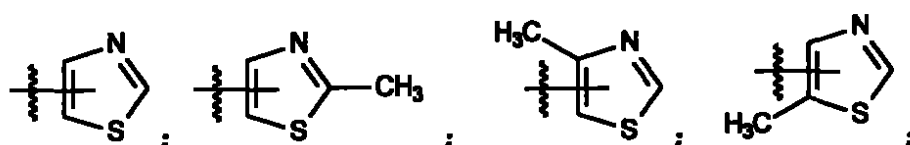


el índice y es 1, 2, or 3 y R² se selecciona a partir de

A) Anillos de 5 miembros que comprenden 2
10 átomos de nitrógeno:

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

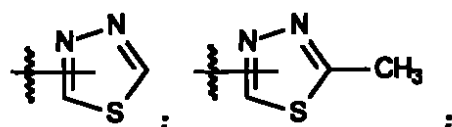
15



20

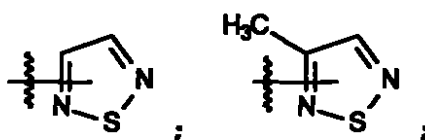
ii) 1,3,4-tiadiazolilo, 2-metil-
1,3,4-tiadiazolilo que tiene la
fórmula:

25



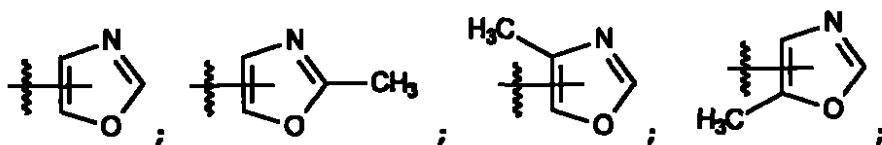
iii) 1,2,5-tiadiazolilo, 3-metil-
1,2,5-tiadiazolilo que tiene la
fórmula:

5



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

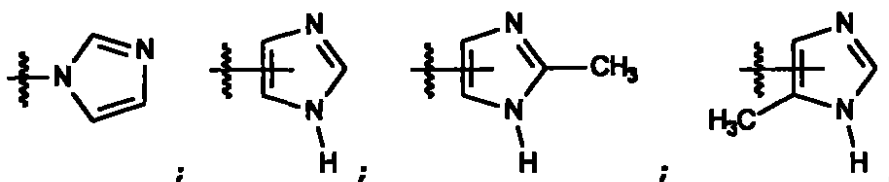
10



15

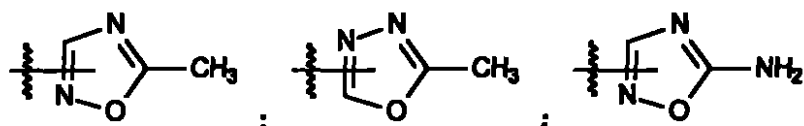
v) imidazolilo, 2-metilimidazolilo,
5-metilimidazolilo que tiene la
fórmula:

20

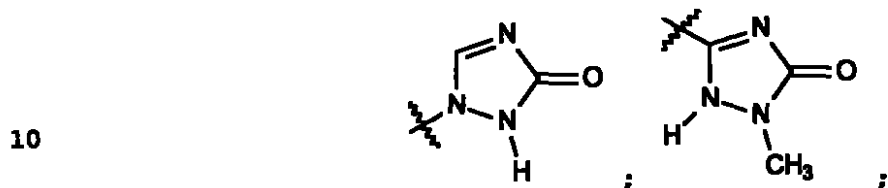


vi) 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 2-
metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-
amino-1,2,4-oxadiazolilo, que
tiene la fórmula:

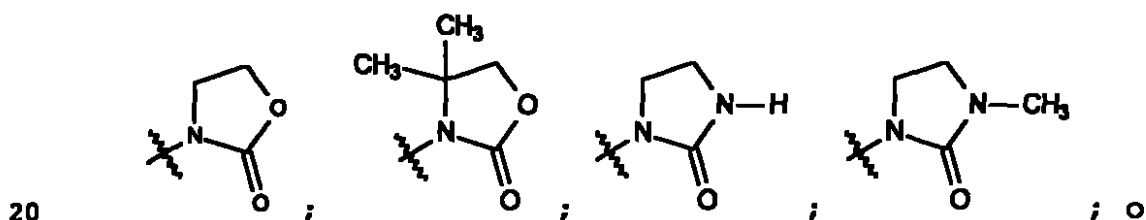
25



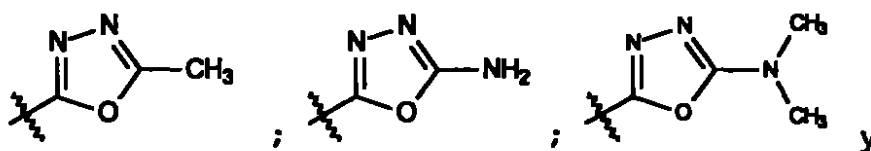
- vii) 1,2-dihidro[1,2,4]triazol-3-on-
 1-ilo, 2-metil-1,2-
 dihidro[1,2,4]triazol-3-on-5-
 ilo, que tiene la fórmula:



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



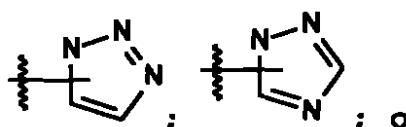
- ix) 2-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 2-
 amino-1,3,4-oxadiazolilo, 2-
 (N,N-dimetilamino) -1,3,4-
 oxadiazolilo, que tiene la
 fórmula:



5 B) anillo de 5 miembros que tiene más de 2 átomos de nitrógeno seleccionados a partir de:

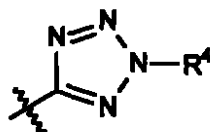
i) triazoles que tienen la fórmula:

10



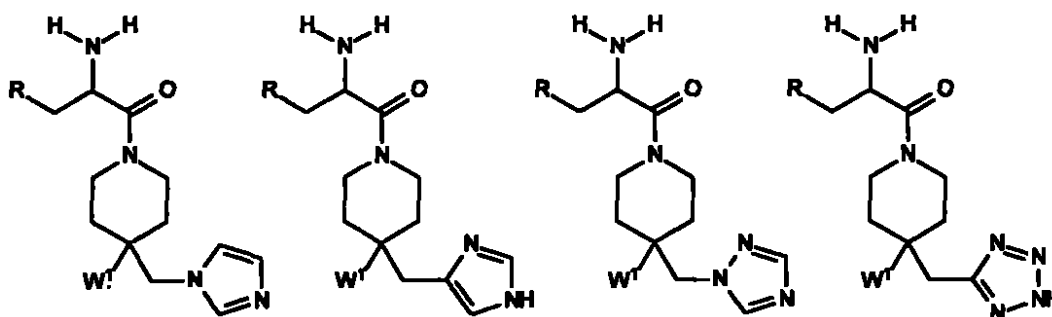
ii) tetrazol que tiene la fórmula:

15



5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

20



25 caracterizado además porque R se selecciona a partir del grupo formado por fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo,

3,5-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metilfenilo, 4-acetoxifenilo.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W1 tiene la
5 fórmula:



R¹ se selecciona a partir del grupo formado por piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metanosulfonilpiperidin-4-ilo,
10 1-acetilpiperidin-4-ilo, 2-ciclopentanona, ciclopentanon-2-ilmetilo, 2-metilenciclopentilmetilo, y tiofen-2-ilo; y la unidad W2 tiene la fórmula:



15 el índice y tiene un valor de 1, 2, ó 3 y R² se selecciona a partir del grupo formado por:

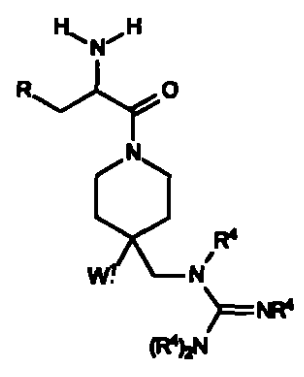
- a) $-C(O)N(R^4)_2$;
- b) $-C(O)NR^4N(R^4)_2$;
- c) $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ y
- 20 d) $-NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$

R⁴ es hidrógeno, metilo, -NO₂, -CN y mezclas a lo mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

25

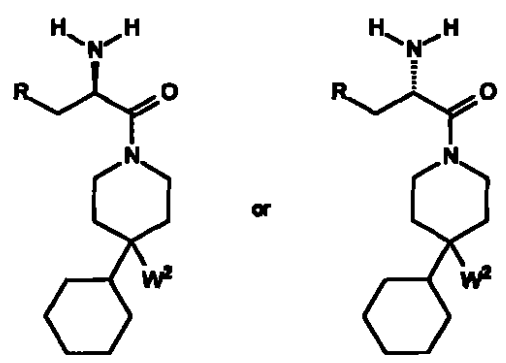
5



caracterizado además porque R se selecciona a partir del grupo formado por fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-
10 metilfenilo, 4-acetoxifenilo, R⁴ es hidrógeno, metilo, -CN, -NO₂y sus mezclas.

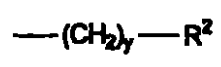
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula:

15



caracterizado además porque R es un anillo carbocíclico
20 aromático sustituido o no sustituido;

W² es una unidad colgante que tiene la fórmula:



25

R² se selecciona a partir del grupo formado por:

- 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)R₄;
 vii) -C(Y)2R₄;
 viii) -C(Y)N(R₄)₂;
 ix) -C(Y)NR₄N(R₄)₂;
 x) -CN;
 xi) -[C(R₄)₂]C(R₄)₂;
 xii) -N(R₄)₂;
 xiii) -NR₄CN;
 xiv) -NR₅C(Y)R₄;
 xv) -NR₅C(Y)N(R₄)₂;
 xvi) -NHN(R₄)₂;
 xvii) -NHOR₄;
 xviii) -NO₂;
 xix) -OR₄;
 xx) y sus mezclas;
 Y es -O-, -S-, =O, =S, =NR⁴, -R⁴ y sus mezclas;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o

cíclico, -OH, -CN, -NO₂, y sus mezclas; R⁵ es hidrógeno, halógeno y sus mezclas; M es hidrógeno o un catión formador de sal; y es un índice con un valor de 1, 2, ó 3.

5 9. Una composición caracterizada porque comprende:

A) una cantidad eficaz de uno o más ligandos de receptor de melanocortina, los ligandos tienen formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables, los ligandos tienen la fórmula:

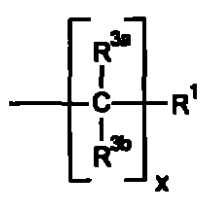


caracterizada además porque R es una unidad hidrocarbilo sustituida o no sustituida seleccionada a partir del grupo formado por:

- a) anillos carbocíclicos no aromáticos;
- b) anillos carbocíclicos aromáticos;

- c) anillos heterocíclicos no aromáticos;
- d) anillos heterocíclicos aromáticos;

5 W¹ es una unidad colgante con la fórmula:



10 R¹ se selecciona a partir del grupo formado por:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C3-C8;
- 15 iii) anillos carbocíclicos aromáticos C6-C14;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C1-C7; y
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C3-C13;
- 20

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada una independientemente a partir del grupo formado por:

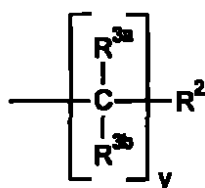
- i) Hidrógeno;
- ii) metil; y
- 25 iii) R3a y R3b pueden considerarse

conjuntamente para formar una unidad
carbonilo;

el índice x tiene un valor de 0 a 10;

W^2 es una unidad colgante que tiene la

5 fórmula:



10 R^2 se selecciona a partir del grupo formado por:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos
C3-C8;
- iii) anillos carbocíclicos aromáticos C6-
15 C14;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos
C1-C7;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C3-
C13;
- 20 vi) $-C(Y)R_4$;
- vii) $-C(Y)_2R_4$;
- viii) $-C(Y)N(R_4)_2$;
- ix) $-C(Y)NR_4N(R_4)_2$;
- x) $-CN$;
- 25 xi) $-[C(R_4)_2]C(R_4)_2$;
- xii) $-N(R_4)_2$;

- xiii) -NR₄CN;
- xiv) -NR₅C(Y)R₄;
- xv) -NR₅C(Y)N(R₄)₂;
- xvi) -NHN(R₄)₂;
- 5 xvii) -NHOR₄;
- xviii) -NO₂;
- xix) -OR₄;
- xx) y sus mezclas;

Y es -O-, -S-, =O, =S, =NR⁴, -R⁴ y sus mezclas;

10 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -OH y sus mezclas; R⁵ es hidrógeno, halógeno y sus mezclas; M es hidrógeno o un catión formador de sal;

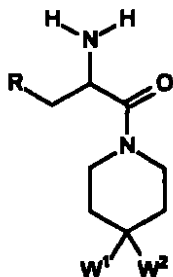
R^{3a} y R^{3b} son igual que anteriormente;

el índice y tiene un valor de 0 a 10; y

15 B) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un método para regular la ganancia de peso en un ser humano o mamífero; el método comprende el paso de administrar en un ser humano o mamífero una cantidad

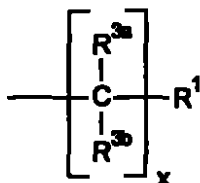
20 eficaz de uno o más ligandos para el receptor de melanocortina, los ligandos tienen formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables; los ligandos tienen la fórmula:



5

caracterizado además porque R es una unidad hidrocarbilo sustituida o no sustituida seleccionada a partir del grupo formado por:

10 W^1 es una unidad colgante con la fórmula:



15 R^1 se selecciona a partir del grupo formado por:

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

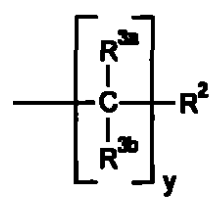
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada una
25 independientemente a partir del grupo formado por

- i) Hidrógeno;

- ii) metilo; y
- iii) R3a y R3b pueden considerarse conjuntamente para formar una unidad carbonilo;

5 el índice x tiene un valor de 0 a 10;

W² es una unidad colgante que tiene la fórmula:



10

R² se selecciona a partir del grupo formado por:

- i) Hidrógeno;
- ii) anillos carbocíclicos no aromáticos C3-C8;
- 15 iii) anillos carbocíclicos aromáticos C6-C14;
- iv) anillos heterocíclicos no aromáticos C1-C7;
- v) anillos heterocíclicos aromáticos C3-C13;
- 20 vi) -C(Y)R4;
- vii) -C(Y)2R4;
- viii) -C(Y)N(R4)2;
- ix) -C(Y)NR4N(R4)2;
- 25 x) -CN;
- xi) -[C(R4)2]C(R4)2;

- xii) $-N(R^4)_2$;
 xiii) $-NR^4CN$;
 xiv) $-NR^5C(Y)R^4$;
 xv) $-NR^5C(Y)N(R^4)_2$;
 5 xvi) $-NHN(R^4)_2$;
 xvii) $-NHOR^4$;
 xviii) $-NO_2$;
 xix) $-OR^4$;
 xx) y sus mezclas;
- 10 Y es $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $=NR^4$, $-R^4$ y sus mezclas;
 R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-OH$ y sus mezclas; R^5 es
 hidrógeno, halógeno y sus mezclas; M es hidrógeno o un
 catión formador de sal;
- R^{3a} y R^{3b} son igual que anteriormente;
- 15 el índice y tiene un valor de 0 a 10.

PCT REQUEST

8916M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 01:50:53 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	8916M/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)	EBERFINO, Frank, Hallock
III-1-6	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-2-6	Address:	10232 Black Mountain Road Apt. 91 San Diego, CA 92126 United States of America

PCT REQUEST

8918M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 01:58:53 PM

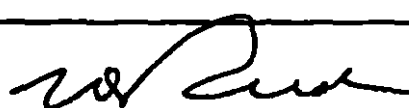
II-3	Applicant and/or inventor	
II-3-1	This person is:	inventor only
II-3-4	Name (LAST, First)	SOLINSKY, Mark, Gregory
II-3-5	Address:	3s 150 Willis Avenue Cincinnati, OH 45208 United States of America
II-4	Applicant and/or inventor	
II-4-1	This person is:	inventor only
II-4-4	Name (LAST, First)	WOS, John, August
II-4-5	Address:	7231 Welbeck Drive Maineville, OH 45039 United States of America
II-5	Applicant and/or inventor	
II-5-1	This person is:	inventor only
II-5-4	Name (LAST, First)	MUMIN, Rashid, Naeem
II-5-5	Address:	438 Clinton Springs Avenue Apt. 1 Cincinnati, OH 45217 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 f the PCT EP: AT BE BG CHALI 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 BE CA CHALI CH 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 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-4 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-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE

PCT REQUEST

8816M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 01:58:53 PM

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	30 April 2002 (30.04.2002)	
VI-1-2	Number	60/376,727	
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 item(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	46	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	63	
	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-19	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	
------	---	--

PCT REQUEST

8918MCA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 01:58:53 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)

8916M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 01:58:53 PM

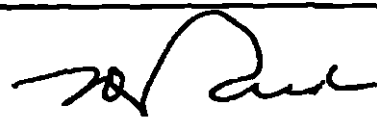
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

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	8916M/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	33		
12-5	Additional amount (X) 9			
12-6	Total additional amount b2	297		
12-7	b1 + b2 = B	704		
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 b	440		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-125		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	1,019	
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)	⇒	2,215	
12-19	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.	✓		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

8916M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.04.2003 01:56:53 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

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

110

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	37,280
Kirsten K. Stone	42,128
Ingrid N. Hickman	48,770

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 OHIO)
) ss
COUNTY OF HAMILTON)

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/092690 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/451,
31/454, A61P 3/04, C07D 211/26, 401/06

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

(21) International Application Number: PCT/US03/11537

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/376,727 30 April 2002 (30.04.2002) US

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

(72) Inventors: EBETINO, Frank, Hallock; 11249 Acewood 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, Molineville, OH 45039 (US). MU-MIN, Rashid, Naeem; 438 Clinton Spring Avenue, Apt. 1, Cincinnati, OH 45217 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, 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, KR, KG, KP, 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), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

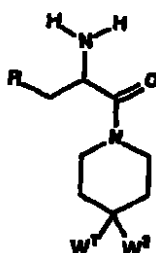
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

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: N-ACYL PIPERIDINE DERIVATIVES FOR USE AS MELANOCORTIN RECEPTOR LIGANDS IN THE TREATMENT OF FEEDING DISORDERS



(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, W¹ is a carbocyclic unit, and W² is a heteroatom comprising unit. The compounds are melanocortin receptor ligands useful in the treatment of eating disorders.

WO 03/092690 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/11537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K31/451 A61K31/454 A61P3/04 C07D211/26 C07D401/06 C07D417/12		
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 A61K A61P		
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 pertinent, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	SEBHAT, I.K. ET AL.: "Design and pharmacology of N- ³ -(3R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-3-ylcarbonyl-1-(1R)-1-(4-chlorobenzyl)-2- ⁴ -cyclohexyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) piperidin-1-yl-2-oxoethylamine (1), a potent, selective melanocortin subtype-4 receptor agonist." J. MED. CHEM., vol. 45, no. 21, 2002, pages 4589-4593, XP002249409 Compounds 11, 12 and 19 after deprotection with HCl (Schemes 1 and 2).	1-5,8
P,X	WO 02 069905 A (CARLSON KENNETH E ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); MACOR JOHN E (US)) 12 September 2002 (2002-09-12) 1B,99A	1-5,8
-/-		
☒ 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 have double or priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating 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 underpin 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 July 2003		12/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 29116, Munich 2 DE - 80029 Munich Tel. (+31-70) 340-2243, Telex 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2216		Authorized officer Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/11537

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 15909 A (PATCHETT ARTHUR A ;LAI YINGJIE (US); SEBHAT IYASSU (US); YE ZHIXIO) 28 February 2002 (2002-02-28) Intermediates 26,38,40; p. 73 lines 14-15; t-butyl amide intermediate of example 2; 4-substituted piperidinyl-phenylalanine intermediates used to prepare examples 3-28	1-5,8
X	WO 01 70708 A (POLLARD PATRICK G ;LAI YINGJIE (US); YE ZHIXIONG (US); GUO LIANGQI) 27 September 2001 (2001-09-27) table 1	1-5,8
X	WO 00 74679 A (PATCHETT ARTHUR A ;PLOEG LEONARDUS H T V D (US); SEBHAT IYASSU (US) 14 December 2000 (2000-12-14) page 69 -page 70	1-5,8
X	WO 01 34150 A (PONPIPOH MITREE M ;WYVRATT MATTHEW J (US); BIFTU TESFAYE (US); LIA) 17 May 2001 (2001-05-17) claims 1,16; examples 42,45,50,51,54,55	1,2,9
X	OKADA Y ET AL: "AMINO ACIDS AND PEPTIDES. XXII. SYNTHESIS OF SUBSTRATES AND INHIBITORS OF HUMAN LEUKOCYTE CATHEPSIN C" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP. vol. 36, no. 12, 1 December 1988 (1988-12-01), pages 4794-4801, XP000644496 ISSN: 0009-2363 p. 4799, H-Phe-BPP.HCl starting material for compound (14)	1,2
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 6745693 XP002249410 abstract & OKADA, Y. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., vol. 33, no. 12, 1985, pages 5301-5309,	1,2
-/-		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/11537

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 4836384 XP002249411 abstract & SAKAMOTO, H. ET AL.: BULL. CHEM. SOC. JPN, vol. 64, no. 8, 1991, pages 2519-2523,	1,2
X	NO 97 19908 A (NIHON NOHYAKU CO LTD ;YAMAMOTO NAOYA (JP); UMINOTO KOJI (JP); NISH) 5 June 1997 (1997-06-05) claim 1; examples 41,46	1,2
X	REVINKEL J B M ET AL: "Design, synthesis and testing of amino-bicycloaryl based orally bioavailable thrombin inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 19, 4 October 1999 (1999-10-04), pages 2837-2842, XP004179174 ISSN: 0960-894X Intermediates for compounds 1a-1c,1f-1i, corresponding to compound 10 after TFA deprotection.	1
X	AMBLER J ET AL: "The Discovery of Orally Available Thrombin Inhibitors: Studies Towards the Optimisation of CGH1668" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 24, 15 December 1998 (1998-12-15), pages 3583-3588, XP004150371 ISSN: 0960-894X Intermediate for compound 36, corresponding to compound 3 with 4-ethyl substituent.	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/11537

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 10 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.: 1-10 (part)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(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:

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

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-10 (part)

Claims 1, 8, 9 and 10 do not fulfill the requirements of clarity (Article 6 PCT). In the definition of R2, Y, R4 and R5 it is stated that each of these substituents may be selected from a number of groups and mixtures thereof. It is not clear how a compound may possess a substituent which is a mixture of groups. The term "mixtures thereof" has therefore been ignored.

Claims 1, 2, 9 and 10 encompass compounds wherein W1 and W2 are both H. However, the description (p. 1, l. 1-2; p. 2, l. 9-10; p. 4, last full paragraph) makes it clear that only compounds with at least one 4-substituent form part of the invention. There is thus a contradiction between the claims and the description so that the requirements of Article 6 PCT are not fulfilled. The search has been performed for 4-substituted compounds, their compositions and uses, in accordance with the description, i.e. compounds wherein W1 and W2 are both H have not been searched.

Even with the above limitation, the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty for the claimed compounds. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). A complete search has thus only been performed for the subject matter of claim 10 (with the limitations mentioned above).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/11537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02069905 A	12-09-2002	WO 02070511 A1	12-09-2002
		WO 02079146 A2	10-10-2002
		WO 02069905 A2	12-09-2002
		US 2003069169 A1	10-04-2003
		US 2003096827 A1	22-05-2003
		US 2003092732 A1	15-05-2003
WO 0215909 A	28-02-2002	AU 8828501 A	04-03-2002
		CA 2419310 A1	28-02-2002
		EP 1320366 A1	25-06-2003
		WO 0215909 A1	28-02-2002
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
WO 0074679 A	14-12-2000	AU 5306800 A	28-12-2000
		CA 2377369 A1	14-12-2000
		EP 1187614 A1	20-03-2002
		JP 2003506435 T	12-02-2003
		WO 0074679 A1	14-12-2000
		US 6350760 B1	26-02-2002
		US 2002137664 A1	26-09-2002
WO 0134150 A	17-05-2001	AU 1596101 A	06-06-2001
		WO 0134150 A1	17-05-2001
		US 6432980 B1	13-08-2002
WO 9719908 A	05-06-1997	AU 7710596 A	19-06-1997
		WO 9719908 A1	05-06-1997
		JP 9208541 A	12-08-1997
		ZA 9609881 A	18-06-1997

AUG 25 2003

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

P & G Patent Division
International ITC

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Reed, David 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)

Date of mailing
(day/month/year)

12/08/2003

Applicant's or agent's file reference

8916N/CA

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/11537

International filing date

(day/month/year)

16/04/2003

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 48):

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) 740.14.95

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 Office.

☐ 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 19 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. 5518 Patentean 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 940-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 940-3018

Authorized officer

Panayota Georgakopoulou

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8916M/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/ 11537	International filing date (day/month/year) 16/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/04/2002
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this 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 8 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:

N-ACYL PIPERIDINE DERIVATIVES FOR USE AS MELANOCORTIN RECEPTOR LIGANDS IN THE TREATMENT OF FEEDING DISORDERS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 36.2(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.

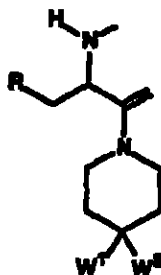
☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

Box TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation Item the rest sheet)

The present invention relates to compounds which comprise 4-substituted piperidine ring linked to substituted or unsubstituted hydrocarbyl group. The compounds, including enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof have the formula



wherein preferably substituted aryl, W¹ carbocyclic unit and W² heteroatom comprising unit. The compounds are melanocortin receptor ligands useful in the treatment of eating disorders.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/451 A61K31/454 A61P3/04 C07D211/26 C07D401/06
C07D417/12

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 A61K A61P

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	SEBHAT, I.K. ET AL.: "Design and pharmacology of N-'(3R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-3-ylcarbonyl-(1R)-1-(4-chlorobenzyl)-2-'4-cyclohexyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) piperidin-1-yl-2-oxoethylamine (1), a potent, selective melanocortin subtype-4 receptor agonist." J. MED. CHEM., vol. 45, no. 21, 2002, pages 4589-4593, XP002249409 Compounds 11, 12 and 19 after deprotection with HCl (Schemes 1 and 2).	1-5,8
P,X	WO 02 069905 A (CARLSON KENNETH E ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); MACOR JOHN E (US)) 12 September 2002 (2002-09-12) 1B,99A	1-5,8

-/-

☒ 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 doubt 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2003

Date of mailing of the international search report

12/08/2003

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) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 15909 A (PATCHETT ARTHUR A ;LAI YINGJIE (US); SEBHAT IYASSU (US); YE ZHIXIO) 28 February 2002 (2002-02-28) Intermediates 26,38,40; p. 73 lines 14-15; t-butyl amide intermediate of example 2; 4-substituted piperidiny-phenylalanine intermediates used to prepare examples 3-28	1-5,8
X	WO 01 70708 A (POLLARD PATRICK G ;LAI YINGJIE (US); YE ZHIXIONG (US); GUO LIANGQI) 27 September 2001 (2001-09-27) table 1	1-5,8
X	WO 00 74679 A (PATCHETT ARTHUR A ;PLOEG LEONARDUS H T V D (US); SEBHAT IYASSU (US) 14 December 2000 (2000-12-14) page 69 -page 70	1-5,8
Y	WO 01 34150 A (PONPIPOM MITREE M ;WYVRATT MATTHEW J (US); BIFTU TESFAYE (US); LIA) 17 May 2001 (2001-05-17) claims 1,16; examples 42,45,50,51,54,55	1,2,9
X	OKADA Y ET AL: "AMINO ACIDS AND PEPTIDES. XXII. SYNTHESIS OF SUBSTRATES AND INHIBITORS OF HUMAN LEUKOCYTE CATHEPSIN C" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 36, no. 12, 1 December 1988 (1988-12-01), pages 4794-4801, XP000644496 ISSN: 0009-2363 p. 4799, H-Phe-BPP.HCl starting material for compound (14)	1,2
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 5745693 XP002249410 abstract & OKADA, Y. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., vol. 33, no. 12, 1985, pages 5301-5309,	1,2

-/-

Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 4836384 XP002249411	1,2
	abstract & SAKAMOTO, H. ET AL.: BULL. CHEM. SOC. JPN, vol. 64, no. 8, 1991, pages 2519-2523,	
X	WO 97 19908 A (NIHON NOHYAKU CO LTD ;YAMAMOTO NAOYA (JP); UMIMOTO KOJI (JP); NISH) 5 June 1997 (1997-06-05) claim 1; examples 41,46	1,2
X	REWINKEL J B M ET AL: "Design, synthesis and testing of amino-bicycloaryl based orally bioavailable thrombin inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 19, 4 October 1999 (1999-10-04), pages 2837-2842, XP004179174 ISSN: 0960-894X	1
	Intermediates for compounds 1a-1c,1f-1i, corresponding to compound 10 after TFA deprotection.	
X	ANBLER J ET AL: "The Discovery of Orally Available Thrombin Inhibitors: Studies Towards the Optimisation of CGH1668" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 24, 15 December 1998 (1998-12-15), pages 3583-3588, XP004150371 ISSN: 0960-894X Intermediate for compound 36, corresponding to compound 3 with 4-ethyl substituent.	1

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2.....

Claims Nos.: ~~1-10 (part)~~

Claims 1, 8, 9 and 10 do not fulfill the requirements of clarity (Article 6 PCT). In the definition of R2, Y, R4 and R5 it is stated that each of these substituents may be selected from a number of groups and mixtures thereof. It is not clear how a compound may possess a substituent which is a mixture of groups. The term "mixtures thereof" has therefore been ignored.

Claims 1, 2, 9 and 10 encompass compounds wherein W1 and W2 are both H. However, the description (p. 1, l. 1-2; p. 2, l. 9-10; p. 4, last full paragraph) makes it clear that only compounds with at least one 4-substituent form part of the invention. There is thus a contradiction between the claims and the description so that the requirements of Article 6 PCT are not fulfilled. The search has been performed for 4-substituted compounds, their compositions and uses, in accordance with the description, i.e. compounds wherein W1 and W2 are both H have not been searched.

Even with the above limitation, the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty for the claimed compounds. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). A complete search has thus only been performed for the subject matter of claim 10 (with the limitations mentioned above).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/11537

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 10 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.: 1-10 (part)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(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:

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 03/11537

126

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02069905 A	12-09-2002	WO 02070511 A1	12-09-2002
		WO 02079146 A2	10-10-2002
		WO 02069905 A2	12-09-2002
		US 2003069169 A1	10-04-2003
		US 2003096827 A1	22-05-2003
		US 2003092732 A1	15-05-2003
WO 0215909 A	28-02-2002	AU 8828501 A	04-03-2002
		CA 2419310 A1	28-02-2002
		EP 1320366 A1	25-06-2003
		WO 0215909 A1	28-02-2002
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
WO 0074679 A	14-12-2000	AU 5306800 A	28-12-2000
		CA 2377369 A1	14-12-2000
		EP 1187614 A1	20-03-2002
		JP 2003505435 T	12-02-2003
		WO 0074679 A1	14-12-2000
		US 6350760 B1	26-02-2002
		US 2002137664 A1	26-09-2002
WO 0134150 A	17-05-2001	AU 1596101 A	06-06-2001
		WO 0134150 A1	17-05-2001
		US 6432980 B1	13-08-2002
WO 9719908 A	05-06-1997	AU 7710596 A	19-06-1997
		WO 9719908 A1	05-06-1997
		JP 9208541 A	12-08-1997
		ZA 9609881 A	18-06-1997

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

RECEIVED

MAY 3 2004

P & G Patent Division
International ITCNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

Reed, David T.
 REED, T., David
 The Procter & Gamble Company
 6110 Center Hill Rd.
 Cincinnati, OH 45224
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing
(day/month/year)

27/04/2004

Applicant's or agent's file reference

8916M/CA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/11597

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 exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
 Fax: (+49-89) 2399-4485

Authorized officer

TANTUM P A

Tel. (+49-89) 2399 2828



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

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

Applicant's or agent's file reference 8916H/CA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/11557	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 A61K31/451		
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 appended 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 consist 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 22/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/US03/11537

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(a) 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 at least some of the claims, which have been the subject of an international search report; does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

130

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicalcion 04111538 00000000 Folios 129
Fecha (AND) 2004-11-05 16.18 52
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
DESBG INSTITUTO DE MARCAS REGISTRADAS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(✓)
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	(✓)
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	(✓)
Descripcion de la invencion	()	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	(✓)
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	(✓)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
Firma Responsable <i>Queda M. Nueva</i>		
Fecha		

131



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 15698
Fecha : 24/01/1995
Conferido: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 20 CINCINNATI, OHIO
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicacion : Clase: Seev: Seac:

scncia Codigo Ctr			Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO
3	267	A	PATINO LEYVA LUIS
Encontrados (1/1) registro(s)			

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 28 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

134
132

2020
Bogotá D C

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

Oficio N° 10591

ASUNTO:

Radicación N°	04-111538
Solicitud internacional	PCT/US03/11537
Fecha inicio fase nacional	30/11/2004
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).

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,
19 NOV. 2004

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia