Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 05-99390

54 **TÍTULO** "DERIVADOS DE LAS ESPIROPIPERIDINAS ACILADAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA NEUROCORTINA-9"

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 221/20 A61K31/438

71 **SOLICITANTE** MERCK & CO INC

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO** ALICIA LOREDA RICAURTE
T.P 53215

22 **BOGOTÁ, D C.,** 30 SEPT 2005

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 325
Radicacion : 05099290 00000000
Fecha (AMD): 2005-09-30 17:12:51
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-11-05

① **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **MERCK & CO. INC.** Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: GUO, Liangqin; HE, Shuwen; JIAN, Tianying; LAI, Yingjie; LIU, Jian; NARGUND, Ravi, P.; SEBHAT, Iyassu, K.; UJJAINWALLA, Feroze; YE, Zhixiong y YOUNG, Jonathan, R. Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/009751 Fecha: 31/03/04
Publicación Internacional No. WO 2004/089307 A3 Fecha: 21/10/04

⑥ **TÍTULO (54) "DERIVADOS DE LAS ESPIROPIPERIDINAS ACILADAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA MELANOCORTINA-4"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 221/20 A61K 31/438

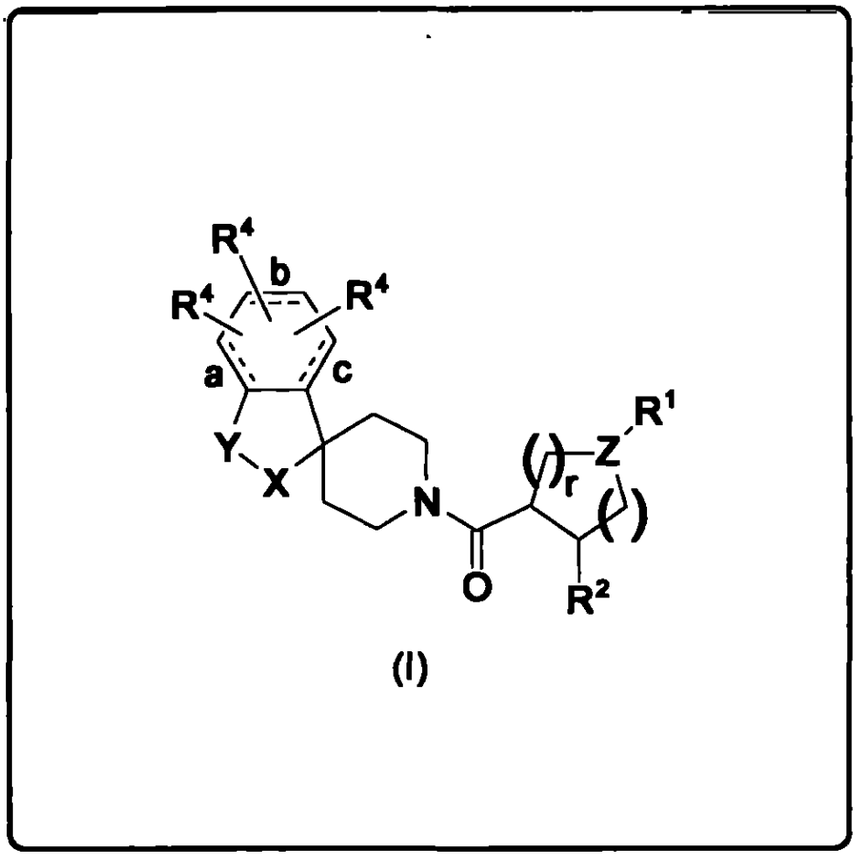
⑧ **Prioridad** SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	04-04-03	60/460,293

⑨ **Comprobante de Pago No.** 05 - 72.409 **Fecha:** 19-09-05

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] 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 del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a lasreivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LOREDA RIGAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2 Radicacion : 05099398 00000000 Folios: 325

Fecha (AMD): 2005-09-30 17:12:51

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 72,409

FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307498	19/09/2005	5,427,000.00

***** 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	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.0

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

5

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

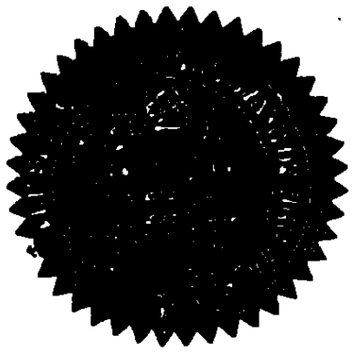
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A210632

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del Artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colómbianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New Jersey 07065-0907, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of Article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 NOV 2005
MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

Given and signed this 4th day of October, 2004

x Donna L. Margiotta
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

BARBARA ANN COZZA
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció Donna. L. Margiotto, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Gerente Senior, Administración de Patentes de Merck & Co., Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Rahway, Condado de Union, Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en
Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959' y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración jurámentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

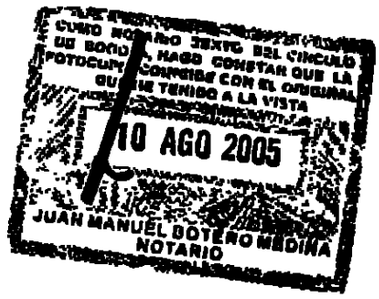
Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Union
On this 4th day of October , 2004 , personally
Came Donna L. Margiotto,
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that she is the Senior Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of New Jersey, United States of America, domiciled at the City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of New Jersey, United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the Certificate of Incorporation of said Corporation filed and recorded at State of New Jersey, under date of April 28, 1959, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-**505** de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

10 AGO 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 196

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI

3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey

4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey 6. el dia 14 de octubre, 2004

7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey

8. Número **A210632**

9. Sello/Estampilla 10. Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10 56
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
U5bb55
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMITIDA LAS FUNCIONARIAS

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523 DE MINJUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 AGO 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	05099390	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Acta Final

10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDO

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21264Y	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US04/09751	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* Marzo 31 de 2004 (31.03.2004)	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* Abril 4 de 2003 (04.04.2003)
Solicitante MERCK & CO. INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen. Folios 13 y 14 tarjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDO

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/09751

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-10, 12, 13, 18-38 en parte
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
por favor ver la continuación de la hoja

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDO

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/09751

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC(7) : C07D 221/20; A61K 31/438
US CL : 546/16; 546/278

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S.: 546/16; 546/278

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

STN Structure, File Registry, File Caplus, File USpatful.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
T	WO 2004089307, (GUO Lianggin et al) 21 de Octubre de 2004 (10.21.2004) ver compuestos RN# 778625-63-1P	14, 16, y 1-13, 17-38 en parte

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
6 de Enero de 2005 (06.01.2005)	18 de Abril de 2005
Nombre y dirección de correo de ISA/US	**Funcionario autorizado**
Mail Stop PCT, Attn:ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímile No. (703) 305-3230	Rita J. Desai Teléfono No. 703-308-1235

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDO

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/09751

Continuación de la Casilla II Razón 2:

Las reivindicaciones, con todas las variables diferentes, por ejemplo X, Y, Z, r, s, R1, R2, R4, tienen tantas permutaciones y combinaciones y sus complejos significados voluminosos y sus combinaciones virtualmente incomprensibles hacen que sea imposible determinar el alcance completo y el completo significado de la materia objeto reivindicada. Según se ha presentado, la materia objeto reivindicada no puede considerarse que es una descripción clara y concisa para la cual se busca protección, y como tal, las reivindicaciones enumeradas no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT. Por lo tanto, es imposible llevar a cabo una búsqueda significativa sobre las mismas. Se hará una búsqueda sobre el primer compuesto distinguible según se da en la reivindicación 14, es decir, la reivindicación 1 donde X y Y son CR6=CR6, Z es un NR1, r y s son cada uno 1 y R2 es un fenil.

1) Reply to Search By SI 6/18/05

cpa BRB

2) Reply to Written By 7/18/05

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
Barbel Regina Brown
MERCK & CO., INC.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907

PAT. REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY BRB
MAINTENANCE
CASE REFERENCE CLERK
THEN

PCT

CORRECTED

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing (day/month/year) 18 APR 2005
Applicant's or agent's file reference PCT 21264Y	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below.
International application No. PCT/US04/09751	International filing date (day/month/year) 31 March 2004 (31.03.2004)
Applicant MERCK & CO., INC.	

PATENT DEPARTMENT
APR 22 2005
BARBEL BROWN

1. ☐ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46).

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

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

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

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

4. Reminders

   Shortly after the expiration of 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 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, 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); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Rita J. Desai Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

DOCKETED
APR 21 2005
GABRIELE B. CROWLEY

15 58

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

CORRECTED

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21264Y	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US04/09751	International filing date (*day/month/year*) 31 March 2004 (31.03.2004)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 04 April 2003 (04.04.2003)
Applicant MERCK & CO., INC.		

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 14 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, see Box No. I.
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)
4. With regard to the title,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____
      ☐ as suggested by the applicant.
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

CORRECTED
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/09751

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:

2. ☒ Claims Nos.: 1-10, 12, 13, 18-38 in 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:
Please See Continuation Sheet

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

CORRECTED

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/09751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 221/20; A61K 31/438

US CL : 546/16; 546/278

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)

U.S. : 546/16; 546/278

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 practicable, search terms used)

STN Structure, File Registry, File Caplus, File USpatfil.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	WO 2004089307, (GUO Lianggin et al) 21 October 2004 (10.21.2004) See compounds RN# 778625-63-1P	14,16, and 1-13, 17-38 in part

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 January 2005 (06.01.2005)	18 APR 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Rita J. Desai Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

CORRECTED
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/09751

Continuation of Box II Reason 2:

The claims, with all the different variables, e.g., X, Y, Z, r, s, R1, R2, R4, have so many permutations and combinations and their voluminous complex meaning and their virtually incomprehensible combinations makes it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought, and as such, the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus, it is impossible to carry out a meaningful search on the same. A search will be done on the first discernable compound as given in claim 14, i.e., claim 1 wherein X and Y are CR6=CR6, Z is a NR1, r and s are each 1 and R2 is phenyl.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
Octubre 21 de 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/089307 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 221/20, A61K 31/438

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/009751

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 31 de 2004 (31.03.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/460,293 Abril 4 de 2003 (04.04.2003) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventores:
(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América Solamente): GUO, Liangqin [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). HE, Shuwen [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). JIAN, Tianying [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LAI, Yingjie [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIU, Jian [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). NARGUND, Ravi, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). SEBHAT, Iyassu, K. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). UJJAINWALLA, Feroze [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). YE, Zhixiong [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). YOUNG, Jonathan, R. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- con *reporte de búsqueda internacional.*
- *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicado de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: Marzo 31 de 2005

Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional revisado: Junio 23 de 2005

(15) Información acerca de la corrección:
ver Gaceta PCT No. 25/2005 del 23 de Junio de 2005 Sección II

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) TÍTULO: "DERIVADOS DE LAS ESPIROPIPERIDINAS ACILADAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA MELANOCORTINA-4"

(57) Resumen: Ciertos derivados nuevos de espiropiperidina N-acilada son agonista(s) del receptor(es) de la melanocortina humana y, en particular, son agonistas selectivos del receptor de la melanocortina-4 (MC-4R). Ellos son por lo tanto útiles para el tratamiento, control, o prevención de las enfermedades y desórdenes responsables de la activación del MC-4R, tal como obesidad, diabetes, disfunción sexual, incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

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

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089307 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 221/20, A61K 31/438

(21) International Application Number: PCT/US2004/009751

(22) International Filing Date: 31 March 2004 (31.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/460,293 4 April 2003 (04.04.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): MERCK & CO. INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): GUO, Liangqin [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). HE, Shuwen [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). JIAN, Tianying [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LAI, Yingjie [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIU, Jian [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). NARGUND, Ravi, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). SEBHAT, Iyassu, K. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). UJJAINWALLA, Feroze [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). YE, Zhixiong [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). YOUNG, Jonathan, R. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO. INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

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

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

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report: 31 March 2005
Date of publication of the revised international search report: 23 June 2005

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 25/2005 of 23 June 2005, Section II

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.

WO 2004/089307 A3

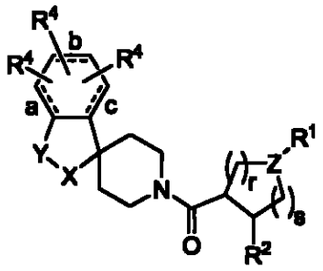
(54) Title: ACYLATED SPIROPIPERIDINE DERIVATIVES AS MELANOCORTIN-4 RECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract: Certain novel N-acylated spiropiperidine derivatives are agonists of the human melanocortin receptor(s) and, in particular, are selective agonists of the human melanocortin-4 receptor (MC-4R). They are therefore useful for the treatment, control, or prevention of diseases and disorders responsive to the activation of MC-4R, such as obesity, diabetes, sexual dysfunction, including erectile dysfunction and female sexual dysfunction.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o son todos dobles enlaces;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro se selecciona del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es $N(R^9)$ y el otro se selecciona del grupo consistente en

(3) $C(R^6)_2$,

(4) $N(R^9)$,

(5) C(O),

(6) $C=N(R^6)$

(7) Oxígeno,

(8) azufre,

(9) S(O), y

(10) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro se selecciona del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxígeno, y
(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en
(1) CH,
(2) C(R^1), y
(3) N;

R^1 se selecciona del grupo consistente en
(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) -$(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(4) Alquiliminoil C_{1-4},
(5) alquil C_{1-10},
(6) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},
(7) fenil-$(CH_2)_n$-,
(8) naftil-$(CH_2)_n$-, y
(9) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados de R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados de R^3 y oxo;
R^2 está seleccionado del grupo consistente en
(1) fenil,
(2) naftil, y
(3) heteroaril,
donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3;
cada R^3 está independientemente seleccionado del grupo consistente en
(1) alquil C_{1-6},
(2) fenil-$(CH_2)_n$-,
(3) naftil-$(CH_2)_n$-,
(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$
(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

Donde el fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;
cada R^4 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y C_{1-4} alcoxi, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, C_{1-4} alquil, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 está independientemente seleccionado del grupo consistente en
(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo al cual ellos van unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -NalquilC$_{1-4}$;

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,

(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,

(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,

(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(16) -$(CH_2)_nCN$,

(17) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) -$(CH_2)_n$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con de uno a dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7- miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) amidino,

(3) Alquiliminoil C1-4,

(4) C_{1-10} alquil,

(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(6) fenil-$(CH_2)_n$-,

(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_n C_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n C_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_n C(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_n C(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_n C(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_n C(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(12) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_m-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_m-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_mCN$,
(17) $-(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) $-(CH_2)_m-S-R^5$,
(26) $-(CH_2)_n-S(O)-R^5$, y
(27) $-(CH_2)_n-S(O)_2-R^5$, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2-C_{1-8}$ alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde alguno de los metilenos (CH_2) en R^9 están insustituidos o sustituidos con de uno a dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2;
s es 1 ó 2;
n es 0, 1, 2, ó 3;
m es 1, 2, ó 3; y
p es 0, 1, ó 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^1 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-6}, cicloalquil $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$, fenil $-(CH_2)_{0-1}-$, y $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$, donde el fenil está insustituido o sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están opcionalmente sustituidos con de uno a

tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^2 es fenil o tienil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde R^2 es fenil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

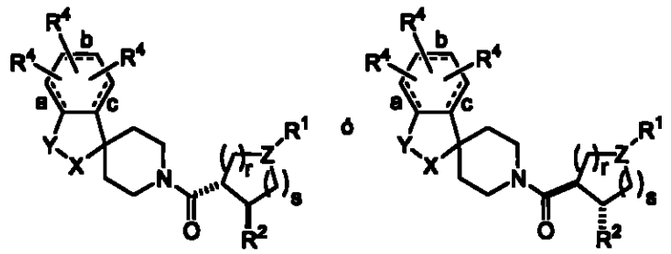
5. El compuesto de la reivindicación 4 donde X e Y son independientemente seleccionados del grupo consistente en $C(R^6)_2$, $N(R^9)$, y C(O), o X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

6. El compuesto de la reivindicación 5 donde R^4 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-6}, halógeno, OR^5, $-(CH_2)_nN(R^5)_2$, $-(CH_2)_nC{\equiv}N$, $-(CH_2)_nNR^5SO_2R^5$, $-(CH_2)_nN(S(O)_2R^5)_2$, y $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$, donde el alquil y el (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

7. El compuesto de la reivindicación 5 donde Z es CH.

8. El compuesto de la reivindicación 6 donde Z es N.

9. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula estructural IIa o IIb de la configuración estereoquímica relativa *trans* indicada:



(IIa) ó (IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ella; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o son todos dobles enlaces;

X e Y tomados juntos forman –C(R6)=C(R6)-, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C{=}N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

O uno de X e Y es $N(R^9)$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^9)$,

(3) C(O),

(4) $C{=}N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C{=}N(R^6)$

(5) oxígeno, y

(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, y

(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, amidino, alquiliminoil C1-4, alquil C_{1-6}, cicloalquil C_{5-6}, fenil $-(CH_2)_{0-1}$, heteroaril $-(CH_2)_{0-1}$, y $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$; donde fenil y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo;

R^2 es fenil o tienil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},

(2) fenil-$(CH_2)_n$-,

(3) naftil-$(CH_2)_n$-,

(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(7) halógeno,

(8) OR^5,

(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,

(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,

(12) NO_2,

(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$

(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,

(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,

(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,

(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,

(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,

(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,

(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están unidos para formar un grupo ciclopropilo;
cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{=}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,

(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,

(24) -$(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,

(25) -$(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,

(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(27) CF_3,

(28) CH_2CF_3,

(29) OCF_3, y

(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) es tomado junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-8},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_nCN$,
(17) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) -$(CH_2)_n$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y
(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquiera de los metilenos (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}, o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los cuales ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) alquiliminoil C1-4,
(4) C_{1-10} alquil,

(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(6) fenil-$(CH_2)_n$-,

(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_n C_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n C_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_n C(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_n C(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_n C(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_n C(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(12) -$(CH_2)_n C(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,

(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,

(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,

(15) -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(16) -$(CH_2)_m CN$,

(17) -$(CH_2)_m N(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_m N(R^5)C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_m N(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_m N(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_m N(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_m N(R^5)C(O)(CH_2)_n N(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_m N(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_m N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) -$(CH_2)_m$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde algún metileno (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2;

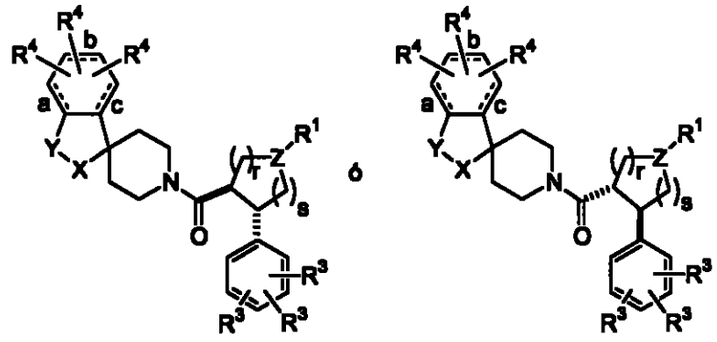
s es 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, ó 3;

m es 1, 2, ó 3; y

p es 0, 1, ó 2.

10. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula estructural IIIa o IIIb de la configuración estereoquímica relativa *trans* indicada :



(IIIa) (IIIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o todos enlaces dobles;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxígeno,
(6) azufre,
(7) S(O), y
(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es N(R^9) y el otro es seleccionado del grupo consistente en
(1) $C(R^6)_2$,
(2) N(R^9),
(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxígeno,
(6) azufre,
(7) S(O), y
(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en
(1) $C(R^6)_2$,
(2) N(R^6),
(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxígeno, y
(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en
(1) CH,
(2) C(R^1), y
(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-4}, fenil-$(CH_2)_{0-1}$-, y -$(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en
(1) alquil C_{1-6},
(2) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(3) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(4) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(6) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},

(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_{0-1}-N(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_{0-1}-C\equiv N$,
(11) $-(CH_2)_{0-1}-CO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5S(O)_{1-2}R^5$,
(14) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{0-2}R^5$,
(16) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)-$,
(21) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo;
cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(4) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{3-7}$,

(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_{0-1}-N(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_{0-1}-C{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_{0-1}-OC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5S(O)_{1-2}-R^5$,
(16) $-(CH_2)_{0-1}-N(S(O)_{1-2}-R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{1-2}-N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{0-2}-R^5$,
(19) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)-$,
(24) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropil;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}-$,

(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7};

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, y donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un anillo de 4- a 8-miembros mono- o bicíclico que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},

(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,

(8) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)_2$,

(12) -$(CH_2)_{0-1}C(O)(CH_2)_{0-1}$-$NR^7R^8$,

(13) -$(CH_2)_{0-1}$-OR^5,

(14) -$(CH_2)_{0-1}$-$OC(O)R^5$,

(15) -$(CH_2)_{0-1}$-O-$(CH_2)_{1-2}$-$N(R^5)_2$,

(16) -$(CH_2)_{0-1}$-CN,

(17) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) -$(CH_2)_{0-1}$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_{0-1}$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_{0-1}$-S(O)$_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metilen(CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil, o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) alquiliminoil C1-4,
(4) alquil C_{1-10},
(5) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(6) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(7) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-, y
(8) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo;

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(8) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)R^5,
(9) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)OR^5,
(10) -$(CH_2)_{0-1}$-C(OH)R^5,
(11) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)$(CH_2)_{0-1}$-N$(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)$(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8,

(13) $-(CH_2)_{1-3}-OR^5$,

(14) $-(CH_2)_{1-3}-OC(O)R^5$,

(15) $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-2}-N(R^5)_2$,

(16) $-(CH_2)_{1-3}-CN$,

(17) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)_2$,

(18) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)R^5$,

(19) $-(CH_2)_{1-3}-N(C(O)R^5)_2$,

(20) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)OR^5$,

(21) $-(CH_2)_{1-3}-N(C(O)OR^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_{1-3}$–$N(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_{1-3}$ -$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) $-(CH_2)_{1-3}-S-R^5$,

(26) $-(CH_2)_{0-1}$ -S(O)-R^5, y

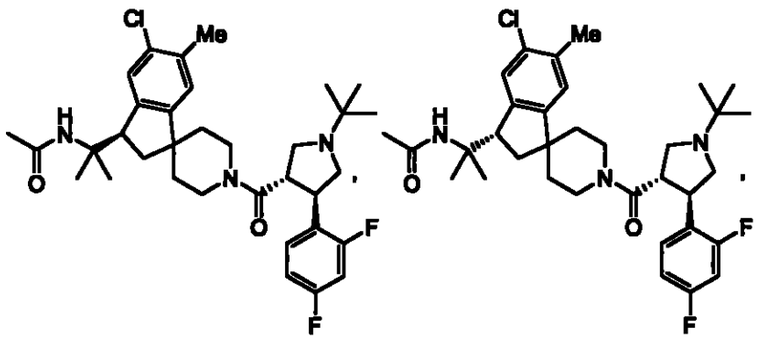
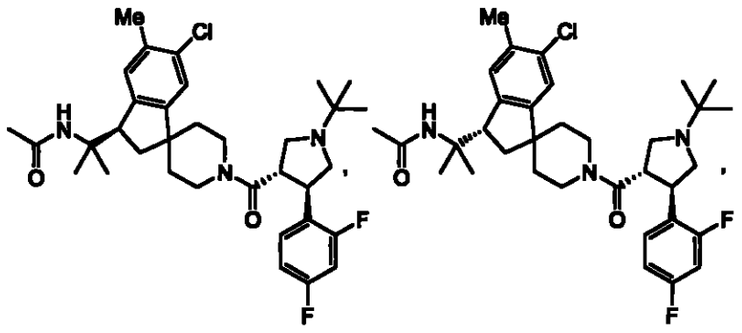
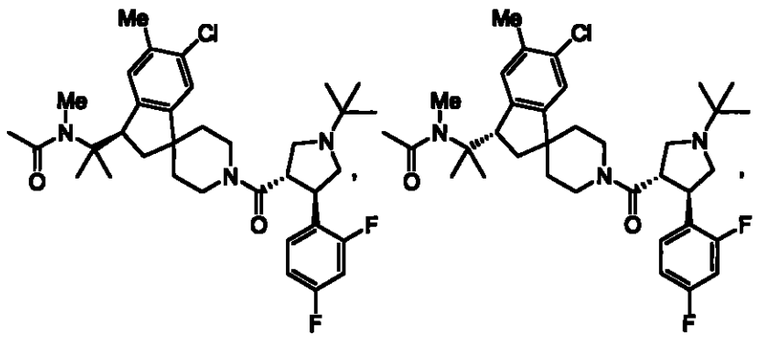
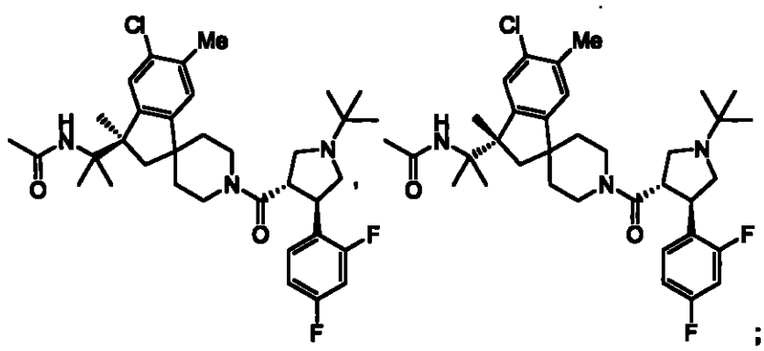
(27) $-(CH_2)_{0-1}$ -$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metilene (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2; y

s es 1 ó 2.

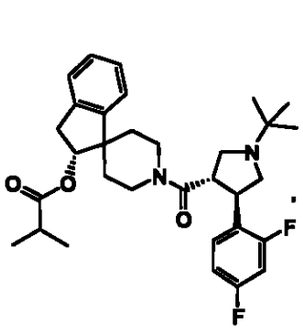
11. El compuesto de la reivindicación 10 seleccionado del grupo consistente en:

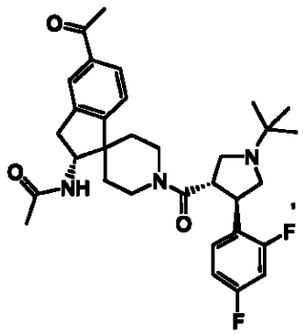





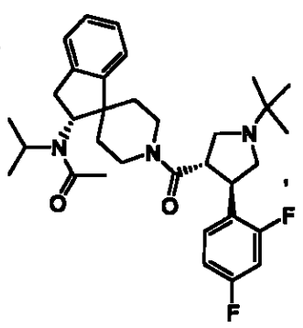
;

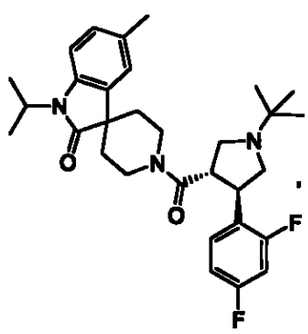
o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

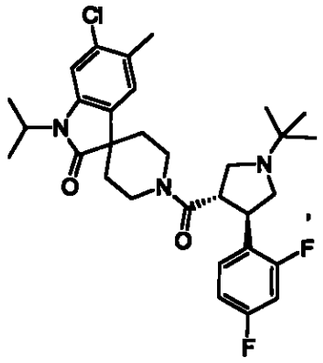
12. El compuesto de la reivindicación Claim 10 seleccionado del grupo consistente en:

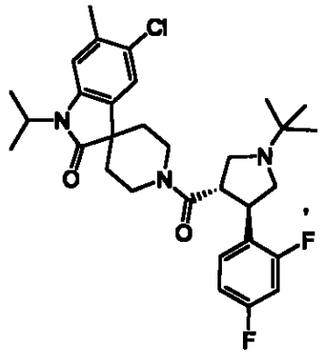


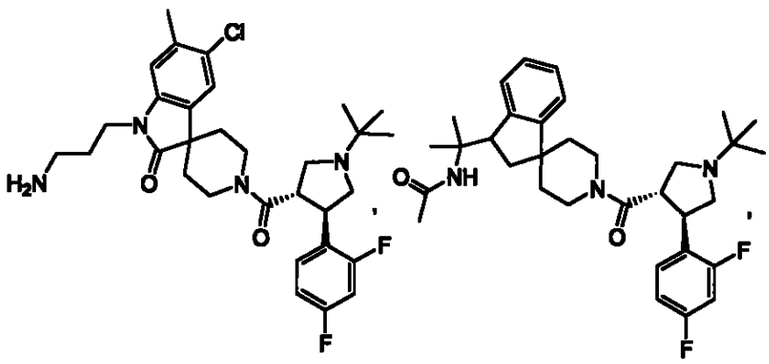


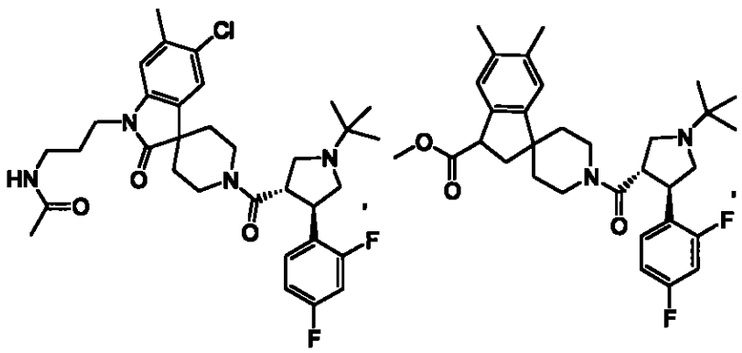


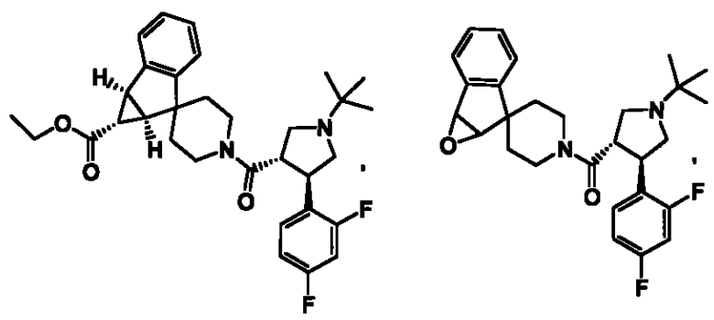


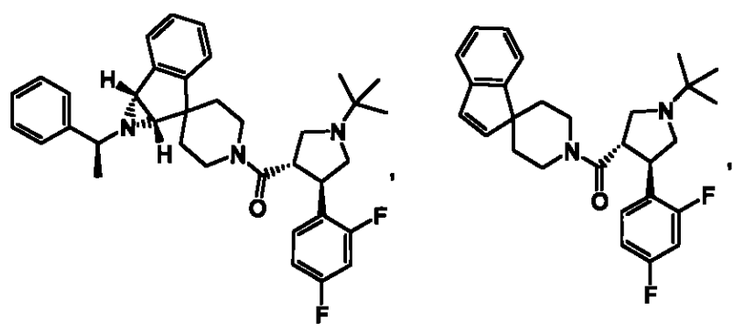


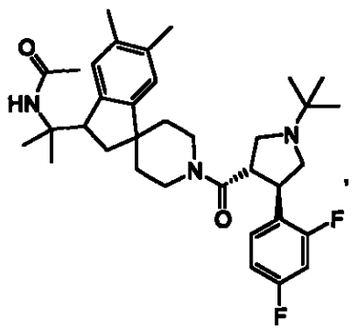
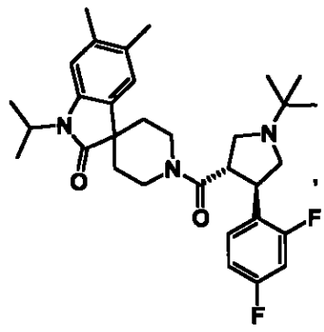
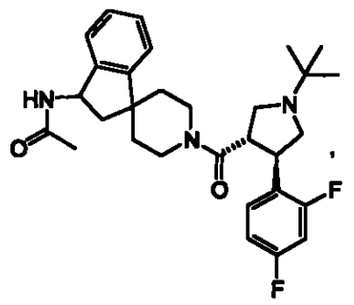
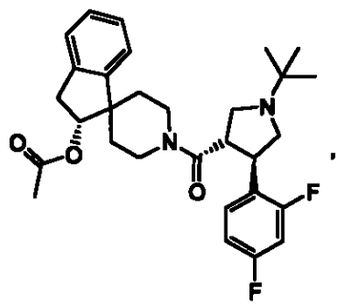
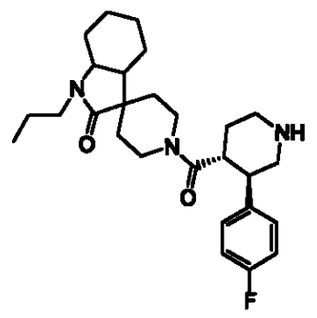
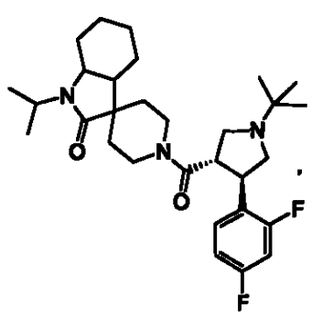
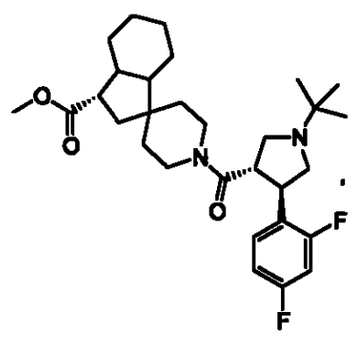
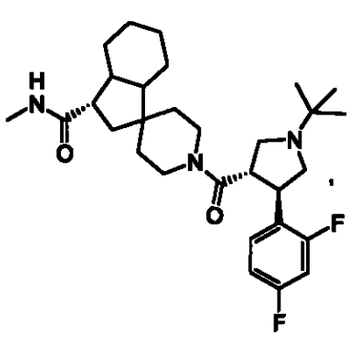


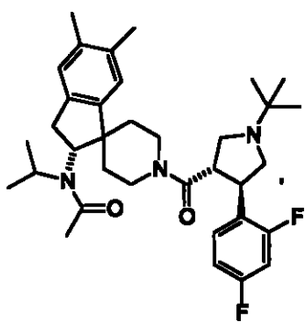


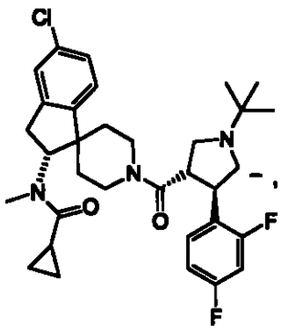


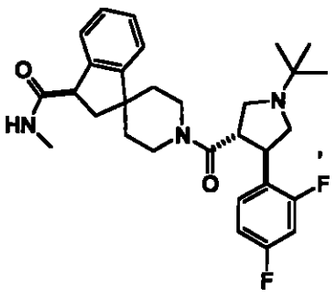


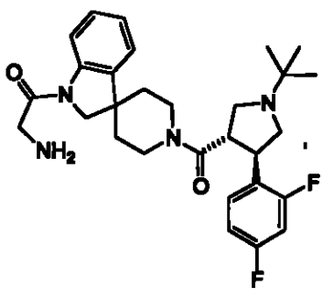


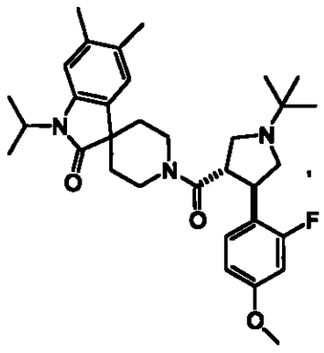









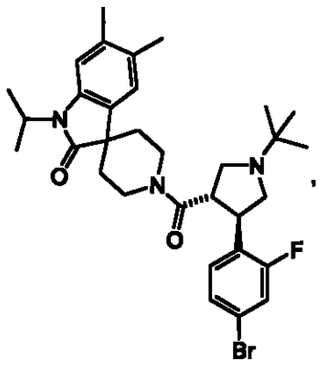


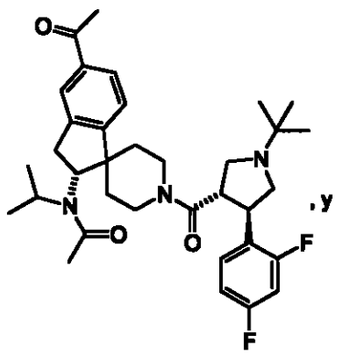


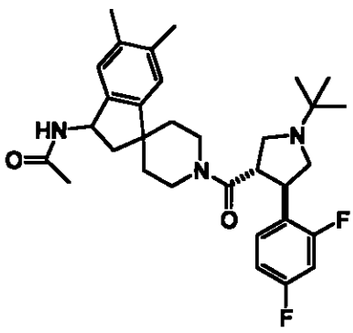






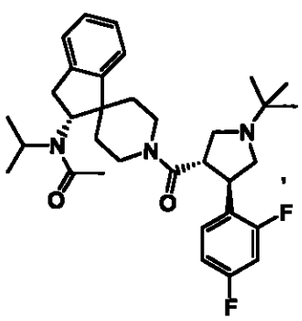


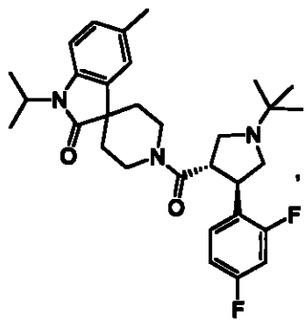

, y

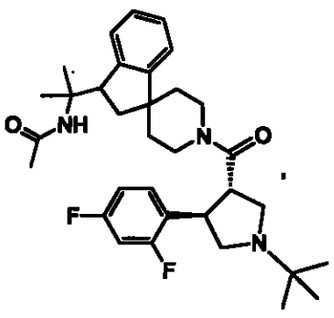

;

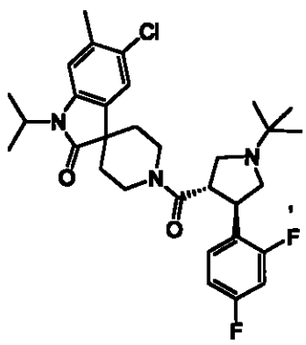
o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

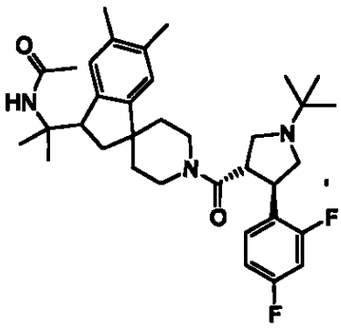
13. El compuesto de la reivindicación 12 el cual se selecciona del grupo consistente en:

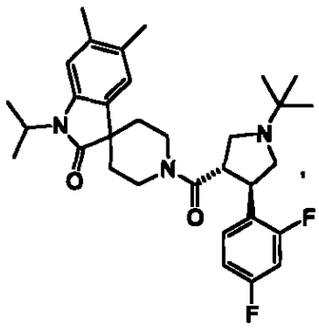

,

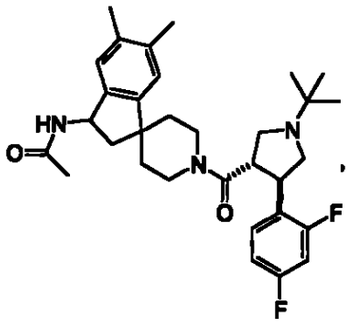

,

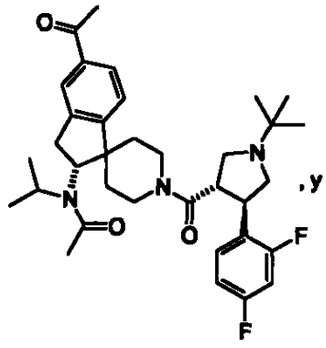

,

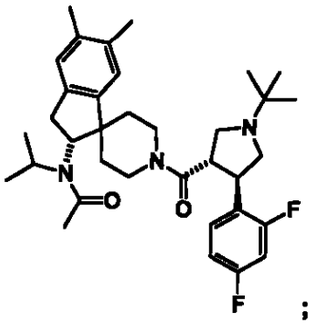

,


,


,

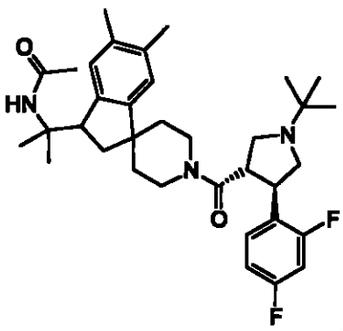

,


, y


;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

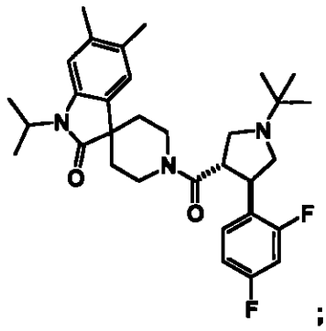
14. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

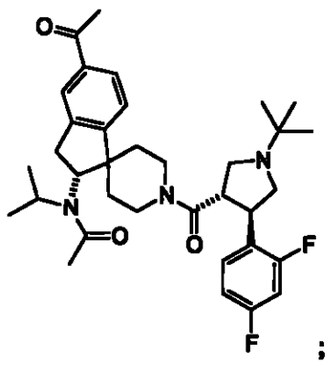
15. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

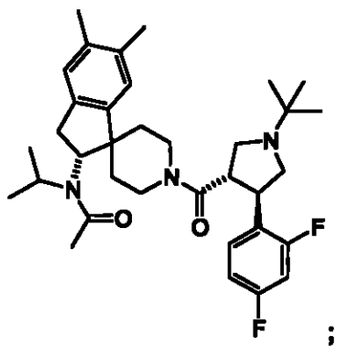
16. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

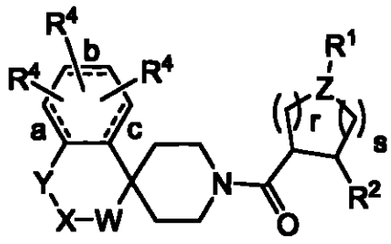
17. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

18. Un compuesto de fórmula estructural VI:



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o todos enlaces dobles;

W es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) C(O),

(2) $N(R^{10})$, y

(3) $C(R^{10})_2$;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es $N(R^9)$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) C(O),

(3) $C=N(R^6)$

(4) S(O), y

(5) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) oxígeno, y

(4) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, y

(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) $-(CH_2)_n-NR^7R^8$,

(3) amidino,

(4) Alquiliminoil C1-4,

(5) alquil C_{1-10},

(6) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(7) fenil-$(CH_2)_n$-,

(8) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(9) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

R^2 es seleccionado del grupo consistente en

(1) fenil,

(2) naftil, y

(3) heteroaril,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},
(2) fenil-$(CH_2)_n$-,
(3) naftil-$(CH_2)_n$-,
(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_n$-,
(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$
(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y C_{1-4} alcoxi, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos para formar un grupo ciclopropilo;

cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{=}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando se toman en el mismo grupo (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y
(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y(CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8-miembros que opcionalmente contienen un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_nCN$,
(17) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,

(21) $-(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) $-(CH_2)_n$-S-R^5,

(26) $-(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y

(27) $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) amidino,

(3) Alquiliminoil C1-4,

(4) alquil C_{1-10},

(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(6) fenil-$(CH_2)_n$-,

(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_mCN$,
(17) -$(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) -$(CH_2)_m$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y
(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil-C_{1-6},
(3) alquil-C(O)-C_{1-6}, y
(4) alquil-$S(O)_2$-C_{1-6};

r es 1 ó 2;
s es 1 ó 2;
n es 0, 1, 2, ó 3;
m es 1, 2, ó 3; y
p es 0, 1, ó 2.

19. Un método para el tratamiento o prevención de desórdenes, enfermedades o condiciones responsables de la activación del receptor de la melanocortina-4 receptor en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

20. Un método para el tratamiento o prevención de la obesidad en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

21. Un método para el tratamiento o prevención de un desorden relacionado con la obesidad seleccionado del grupo consistente en sobrealimentación, atracones, y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma insulina, resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de pecho, prostata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculo biliar, enfermedad del corazón, ritmos de corazón anormales y arritmias, infarto de miocardio, fallo de corazón congestiva, enfermedades coronarias, muerte súbita, ataque de corazón, enfermedad de ovario policísticom, craniofaringioma, el síndrome Prader-Willi, el síndrome Frohlich, sujetos con GH deficiente, variante normal de estatura baja, síndrome Turner, síndrome metabólico, síndrome de la resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, infertilidad, hipogonadismo, hirsutismo, reflujo gastro-esofageal relacionado con la obesidad, síndrome Pickwickian, desórdenes cardiovasculares, inflamación, inflamación de la vasculatura sistémica, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricoaemia, dolor de la espalda baja, enfermedades vesiculares, gota, cáncer de riñón, hipertrofia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda, en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

22. Un método para el tratamiento o prevención de la diabetes mellitus en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

23. Un método para el tratamiento o prevención de la disfunción sexual masculina o femenina en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

24. Un método para el tratamiento o prevención de la disfunción eréctil en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

25. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 que además comprende un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en un sensibilizador a la insulina, un mimético de la insulina, una sulfoniluream un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un agente serotonérgico, un agonista β3-adrenoreceptor, un antagonista del neuropéptido Y1, un antagonista del neuropéptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreática, un antagonista o agonista inverso de un receptor cannabinoide CB_1, un antagonista del receptor de la hormona de concentración de melanina(en ingles melanin-concentrating hormone MCH), un agonista de receptor de bombesina subtipo 3, y un antagonista del receptor ghrelin.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 que además comprende un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en un inhibidor fosfodiesterasa GMP cíclico selectivo tipo V, un antagonista del receptor α_2-adrenergico, y un agente dopaminargico.

28. Un método para el tratamiento de la disfunción eréctil en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 25.

29. Un método para el tratamiento de la disfunción eréctil en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor fosfodiesterasa GMP-cíclico selectivo tipo V, un antagonista de receptor α_2-adrenérgico, o un agente dopaminargico.

30. Un método para el tratamiento de la diabetes en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 25.

31. Un método para el tratamiento de la obesidad en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 25.

32. Un método para el tratamiento de la diabetes o de la obesidad en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administación a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un sensibilizador a la insulina, un mimético de la insulina, una sulfonilurearn un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un agente serotonérgico, un agonista β3-adrenoreceptor, un antagonista del neuropéptido Y1, un antagonista del neuropéptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreática, un antagonista o agonista inverso de un receptor cannabinoide CB_1, un antagonista del receptor de la hormona de concentración de melanina(en ingles melanin-concentrating hormone MCH), un agonista de receptor de bombesina subtipo 3, y un antagonista del receptor ghrelin.

33. El compuesto de la Reivindicación 12 donde la sal farmaceuticamente aceptable de ella es sal de clorhidrato.

34. El compuesto de la Reivindicación 12 donde la sal farmaceuticamente aceptable de ella es sal de ácido trifluoroacético.

35. El uso de un compuesto de acuerdo to la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento or prevención de la a disease mediated by the melanocortina-4 receptor in a human subject con necesidad de ello.

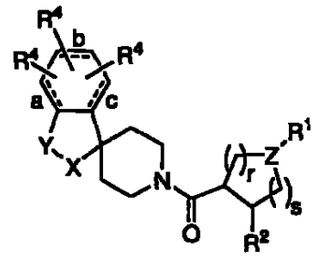
36. El uso de acuerdo con la Reivindicación 35 donde la enfermedad mediada por el receptor de melanocortina-4 se selecciona del grupo consistente en obesidad, diabetes, disfunción sexual masculina y disfunción sexual femenina.

37. El uso de acuerdo con la Reivindicación 36, donde la disfunción sexual masculina es disfunción eréctil masculina.

38. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento o prevención de un desorden relacionado con la obesidad seleccionado del grupo consistente en sobrealimentación, atracones, y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma insulina, resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de pecho, prostata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculo biliar, enfermedad del corazón, ritmos de corazón anormales y arritmias, infarto de miocardio, fallo de corazón congestiva, enfermedades coronarias, muerte súbita, ataque de corazón, enfermedad de ovario policísticom, craniofaringioma, el síndrome Prader-Willi, el síndrome Frohlich, sujetos con GH deficiente, variante normal de estatura baja, síndrome Turner, síndrome metabólico, síndrome de la resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, infertilidad, hipogonadismo, hirsutismo, reflujo gastro-esofageal relacionado con la obesidad, síndrome Pickwickian, desórdenes cardiovasculares, inflamación, inflamación de la vasculatura sistémica, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricoaemia, dolor de la espalda baja, enfermedades vesiculares, gota, cáncer de riñón, hipertrofia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein

a, b and c are all single bonds or all double bonds;

X and Y taken together form $-C(R^6)=C(R^6)-$, or

one of X and Y is $C(R^6)_2$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxygen,

(6) sulfur,

(7) S(O), and

(8) $S(O)_2$,

or one of X and Y is $N(R^9)$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^9)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxygen,

(6) sulfur,

(7) S(O), and

(8) $S(O)_2$,

or one of X and Y is C(O) and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) N(R^6),
(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxygen, and
(6) sulfur;

Z is independently selected from the group consisting of
(1) CH,
(2) C(R^1), and
(3) N;

R^1 is selected from the group consisting of
(1) hydrogen,
(2) amidino,
(3) -$(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(4) C_{1-4} alkyliminoyl,
(5) C_{1-10} alkyl,
(6) -$(CH_2)_n$-C_{3-7} cycloalkyl,
(7) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(8) -$(CH_2)_n$-naphthyl, and
(9) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

R^2 is selected from the group consisting of
(1) phenyl,
(2) naphthyl, and
(3) heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3;

each R^3 is independently selected from the group consisting of
(1) C_{1-6} alkyl,
(2) -$(CH_2)_n$-phenyl,

(3) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(4) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,
(5) -$(CH_2)_n$$C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(6) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ cycloalkyl,
(7) halogen,
(8) OR^5,
(9) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(10) -$(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(11) -$(CH_2)_nCO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) -$(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$
(14) -$(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(15) -$(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(16) -$(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) -$(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(20) -$(CH_2)_nNR^5C(O)$-heteroaryl,
(21) -$(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, and
(27) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^4 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-8} alkyl,

(3) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(4) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(5) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,
(6) -$(CH_2)_n$$C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(7) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ cycloalkyl,
(8) halogen,
(9) OR^5,
(10) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) -$(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) -$(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) -$(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) -$(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) -$(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) -$(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) -$(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) -$(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) -$(CH_2)_nNR^5C(O)$-heteroaryl,
(24) -$(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) -$(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, and
(30) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^5 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-8} alkyl,
(3) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_n$$C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_n$-heteroaryl, and
(8) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ bicycloalkyl,

wherein alkyl, phenyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, naphthyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two R^5 groups together with the atom to which they are attached form a 4- to 8-membered mono- or bicyclic ring system optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and -NC_{1-4} alkyl;

each R^6 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_n$$C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,
(8) -$(CH_2)_n$$C(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_n$$C(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_n$$C(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_n$$C(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_n$$C(O)(CH_2)_n$-$NR^7R^8$,
(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_n$CN,
(17) -$(CH_2)_n$$N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_n$$N(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_n$$N(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(23) -$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8} alkyl,

(24) -$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8} alkyl,

(25) -$(CH_2)_n$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, and

(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^6 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl, or wherein two R^6 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^7 and R^8 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

(2) amidino,

(3) C_{1-4} alkyliminoyl,

(4) C_{1-10} alkyl,

(5) -$(CH_2)_n$-C_{3-7} cycloalkyl,

(6) -$(CH_2)_n$-phenyl,

(7) -$(CH_2)_n$-naphthyl, and

(8) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^9 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

(2) C_{1-6} alkyl,

(3) -$(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,

(4) -$(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,

(5) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_m$CN,
(17) -$(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) -$(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8} alkyl,
(24) -$(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8} alkyl,
(25) -$(CH_2)_m$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, and
(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^9 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl; or wherein two R^9 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

r is 1 or 2;
s is 1 or 2;
n is 0, 1, 2, or 3;
m is 1, 2, or 3; and

p is 0, 1, or 2.

2. The compound of Claim 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-1}$-phenyl, and $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$, wherein phenyl is unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are optionally substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The compound of Claim 1 wherein R^2 is phenyl or thienyl optionally substituted with one to three groups independently selected from R^3, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. The compound of Claim 3 wherein R^2 is phenyl optionally substituted with one to three groups independently selected from R^3, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

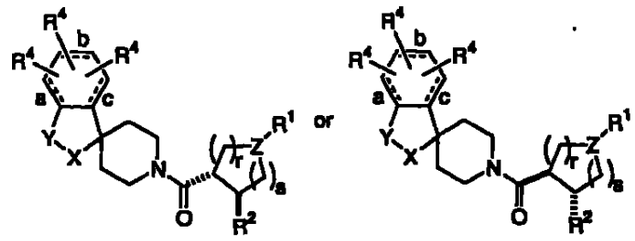
5. The compound of Claim 4 wherein X and Y are independently selected from the group consisting of $C(R^6)_2$, $N(R^9)$, and C(O), or X and Y taken together form $-C(R^6)=C(R^6)-$, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. The compound of Claim 5 wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, halogen, OR^5, $-(CH_2)_nN(R^5)_2$, $-(CH_2)_nC\equiv N$, $-(CH_2)_nNR^5SO_2R^5$, $-(CH_2)_nN(S(O)_2R^5)_2$, and $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$, wherein alkyl and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. The compound of Claim 5 wherein Z is CH.

8. The compound of Claim 6 wherein Z is N.

9. The compound of Claim 1 of structural formula IIa or IIb of the indicated *trans* relative stereochemical configuration:



(IIa) (IIb)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein

a, b and c are all single bonds or all double bonds;

X and Y taken together form $-C(R^6)=C(R^6)-$, or

one of X and Y is $C(R^6)_2$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxygen,

(6) sulfur,

(7) S(O), and

(8) $S(O)_2$,

or one of X and Y is $N(R^9)$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^9)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxygen,

(6) sulfur,

(7) S(O), and

(8) $S(O)_2$,

or one of X and Y is C(O) and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxygen, and

(6) sulfur;

Z is independently selected from the group consisting of

(1) CH,

(2) C(R^1), and

(3) N;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, amidino, C_{1-4} alkyliminoyl, C_{1-6} alkyl, C_{5-6} cycloalkyl, -$(CH_2)_{0-1}$ phenyl, -$(CH_2)_{0-1}$ heteroaryl, and -$(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8, wherein phenyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

R^2 is phenyl or thienyl optionally substituted with one to three groups independently selected from R^3;

each R^3 is independently selected from the group consisting of

(1) C_{1-6} alkyl,

(2) -$(CH_2)_n$-phenyl,

(3) -$(CH_2)_n$-naphthyl,

(4) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,

(5) -$(CH_2)_n$$C_{2-7}$ heterocycloalkyl,

(6) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ cycloalkyl,

(7) halogen,

(8) OR^5,

(9) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(10) -$(CH_2)_nC{\equiv}N$,

(11) -$(CH_2)_nCO_2R^5$,

(12) NO_2,

(13) -$(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$

(14) -$(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,

(15) -$(CH_2)_nS(O)_pR^5$,

(16) -$(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,

(17) -$(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$;

(20) -$(CH_2)_nNR^5C(O)$-heteroaryl,
(21) -$(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, and
(27) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^4 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-8} alkyl,
(3) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(4) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(5) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,
(6) -$(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(7) -$(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,
(8) halogen,
(9) OR^5,
(10) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) -$(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) -$(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) -$(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) -$(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) -$(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) -$(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) -$(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) -$(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) -$(CH_2)_nNR^5C(O)$-heteroaryl,
(24) -$(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) -$(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, and
(30) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^5 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-3} alkyl,
(3) -$(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_n$-heteroaryl, and
(8) -$(CH_2)_nC_{3-7}$ bicycloalkyl,

wherein alkyl, phenyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, naphthyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two R^5 groups together with the atom to which they are attached form a 4- to 8-membered mono- or bicyclic ring system optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and -NC_{1-4} alkyl;

each R^6 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

(2) C_{1-6} alkyl,
(3) $-(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) $-(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) $-(CH_2)_n$-phenyl,
(6) $-(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,
(8) $-(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) $-(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_n-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_n-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_nCN$,
(17) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) $-(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8} alkyl,
(24) $-(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8} alkyl,
(25) $-(CH_2)_n$-S-R^5,
(26) $-(CH_2)_n$-S(O)-R^5, and
(27) $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^6 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl, or wherein two R^6 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^7 and R^8 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) amidino,
(3) C_{1-4} alkyliminoyl,
(4) C_{1-10} alkyl,
(5) $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ cycloalkyl,
(6) $-(CH_2)_n$-phenyl,
(7) $-(CH_2)_n$-naphthyl, and
(8) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^9 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) $-(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) $-(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) $-(CH_2)_n$-phenyl,
(6) $-(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,
(8) $-(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) $-(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_m-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_m-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_mCN$,
(17) $-(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(23) $-(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8} alkyl,

(24) $-(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8} alkyl,

(25) $-(CH_2)_m$-S-R^5,

(26) $-(CH_2)_n$-S(O)-R^5, and

(27) $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^9 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl; or wherein two R^9 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

r is 1 or 2;

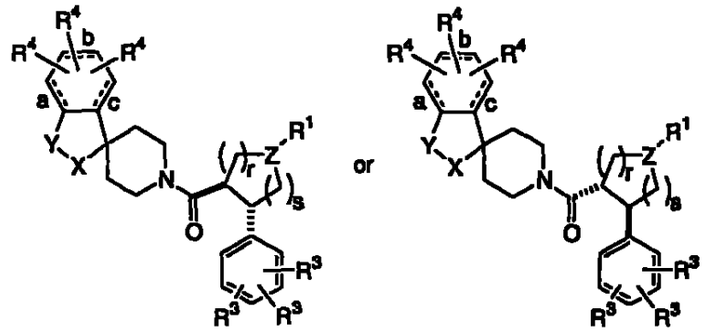
s is 1 or 2;

n is 0, 1, 2, or 3;

m is 1, 2 or 3; and

p is 0, 1, or 2.

10. The compound of Claim 1 of structural formula IIIa or IIIb of the indicated *trans* relative stereochemical configuration:



(IIIa) or (IIIb)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein

a, b and c are all single bonds or all double bonds;

X and Y taken together form $-C(R^6)=C(R^6)-$, or
one of X and Y is $C(R^6)_2$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,
(2) $N(R^6)$,
(3) C(O),
(4) $C=N(R^6)$
(5) oxygen,
(6) sulfur,
(7) S(O), and
(8) $S(O)_2$,

or one of X and Y is $N(R^9)$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,
(2) $N(R^9)$,
(3) C(O),
(4) $C=N(R^6)$
(5) oxygen,
(6) sulfur,
(7) S(O), and
(8) $S(O)_2$,

or one of X and Y is C(O) and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,
(2) $N(R^6)$,
(3) C(O),
(4) $C=N(R^6)$
(5) oxygen, and
(6) sulfur;

Z is independently selected from the group consisting of

(1) CH,
(2) $C(R^1)$, and
(3) N;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_{0-1}$-phenyl, and $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$;

each R^3 is independently selected from the group consisting of

(1) C_{1-6} alkyl,
(2) $-(CH_2)_{0-1}$-phenyl,
(3) $-(CH_2)_{0-1}$-naphthyl,
(4) $-(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl,
(5) $-(CH_2)_{0-1}-C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(6) $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-7}$ cycloalkyl,
(7) halogen,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_{0-1}-N(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_{0-1}-C\equiv N$,
(11) $-(CH_2)_{0-1}-CO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5S(O)_{1-2}R^5$,
(14) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{0-2}R^5$,
(16) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5CO_2R^5$,
(20) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)$-heteroaryl,
(21) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, and
(27) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^4 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-8} alkyl,
(3) $-(CH_2)_{0-1}$-phenyl,
(4) $-(CH_2)_{0-1}$-naphthyl,
(5) $-(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl,
(6) $-(CH_2)_{0-1}-C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(7) $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-7}$ cycloalkyl,
(8) halogen,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_{0-1}-N(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_{0-1}-C{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_{0-1}-OC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5S(O)_{1-2}-R^5$,
(16) $-(CH_2)_{0-1}-N(S(O)_{1-2}-R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{1-2}-N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{0-2}-R^5$,
(19) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5CO_2R^5$,
(23) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)$-heteroaryl,
(24) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, and
(30) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4}

alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^5 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-8} alkyl,
(3) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7} cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7} heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_{0-1}$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_{0-1}$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl, and
(8) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7} bicycloalkyl,

wherein alkyl, phenyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, naphthyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two R^5 groups together with the atom to which they are attached form a 4- to 8-membered mono- or bicyclic ring system optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and -NC_{1-4} alkyl;

each R^6 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7} cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7} heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_{0-1}$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_{0-1}$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl,
(8) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_{0-1}$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_{0-1}$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_{0-1}$-O-$(CH_2)_{1-2}$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_{0-1}$-CN,

(17) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,
(23) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-S(O)-C_{1-8} alkyl,
(24) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8} alkyl,
(25) -$(CH_2)_{0-1}$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_{0-1}$-S(O)-R^5, and
(27) -$(CH_2)_{0-1}$-$S(O)_2$-R^5,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^6 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl, or wherein two R^6 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^7 and R^8 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) amidino,
(3) C_{1-4} alkyliminoyl,
(4) C_{1-10} alkyl,
(5) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7} cycloalkyl,
(6) -$(CH_2)_{0-1}$-phenyl,
(7) -$(CH_2)_{0-1}$-naphthyl, and
(8) -(CH2)0-1-heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^9 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

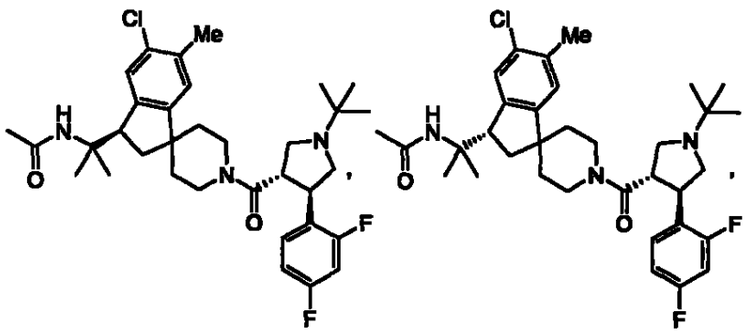
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7} cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7} heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_{0-1}$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_{0-1}$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl,
(8) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_{1-3}$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_{1-3}$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_{1-3}$-O-$(CH_2)_{1-2}$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_{1-3}$-CN,
(17) -$(CH_2)_{1-3}$-$N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_{1-3}$-$N(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_{1-3}$-$N(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_{1-3}$-$N(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_{1-3}$-$N(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_{1-3}$-$N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,
(23) -$(CH_2)_{1-3}$-$N(R^5)$-S(O)-C_{1-8} alkyl,
(24) -$(CH_2)_{1-3}$ -$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8} alkyl,
(25) -$(CH_2)_{1-3}$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_{0-1}$ -S(O)-R^5, and
(27) -$(CH_2)_{0-1}$ -$S(O)_2$-R^5,

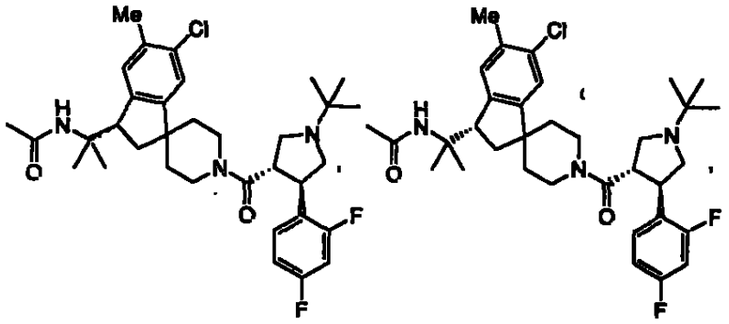
wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^9 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl; or wherein two R^9 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

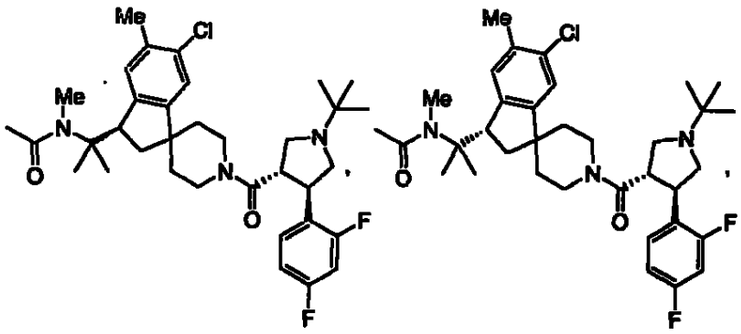
r is 1 or 2; and

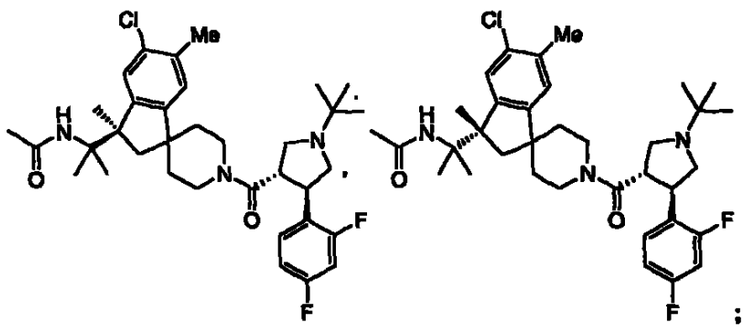
s is 1 or 2.

11. The compound of Claim 10 selected from the group consisting of:



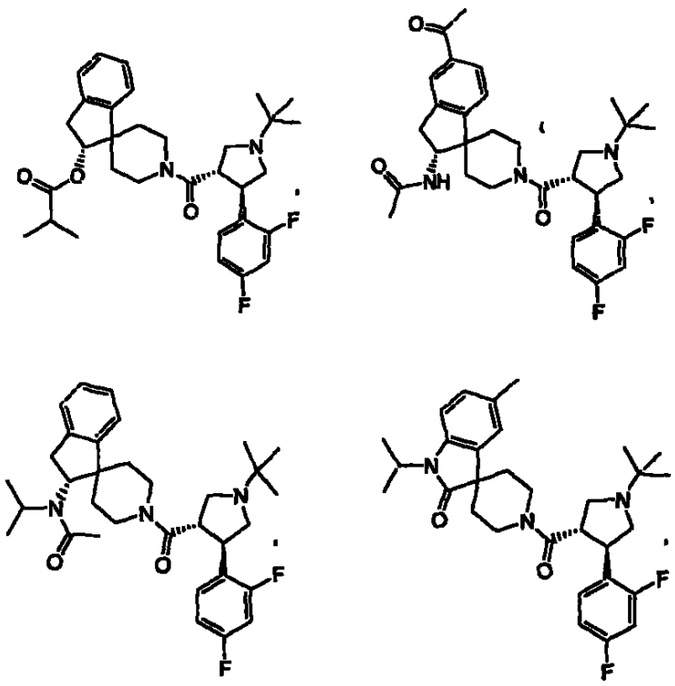


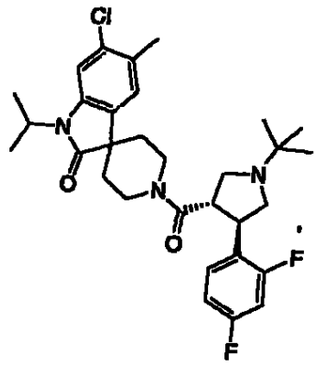
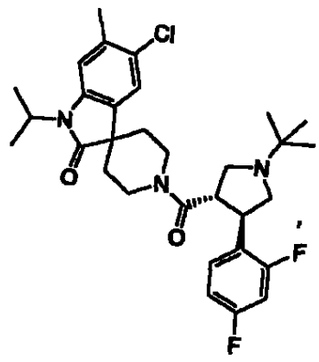
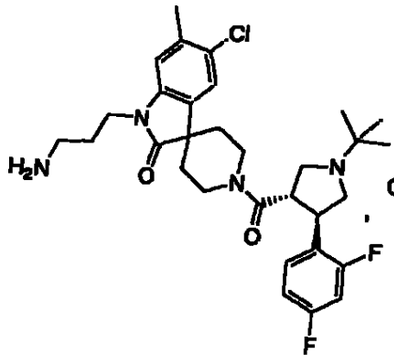
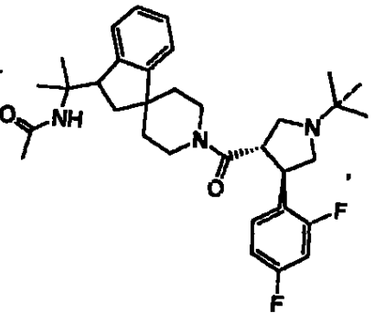
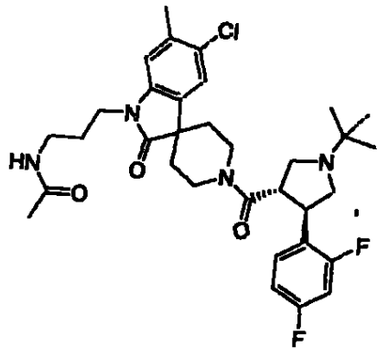
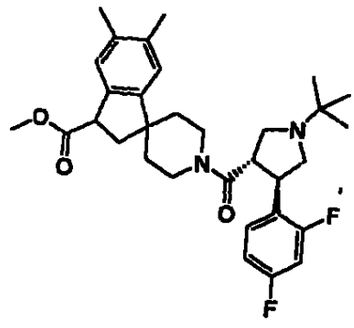
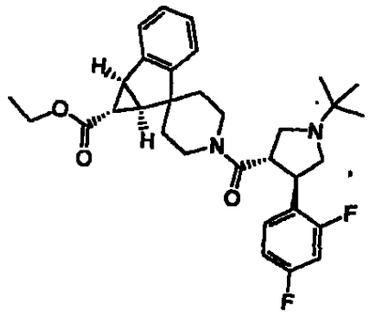
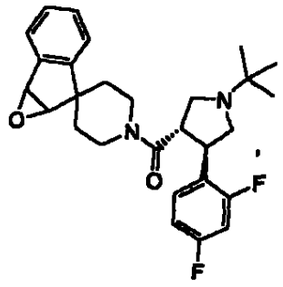


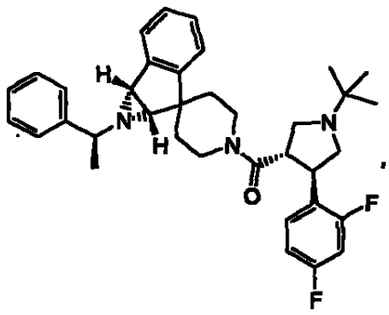


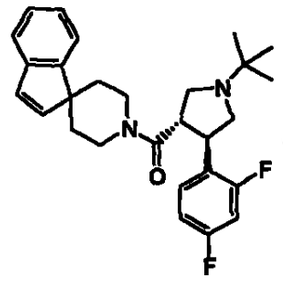
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

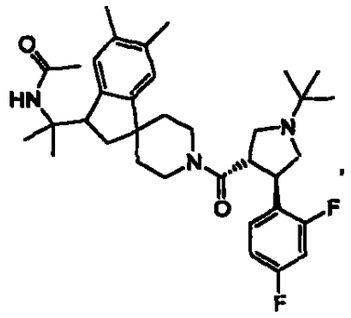
12. The compound of Claim 10 selected from the group consisting of:

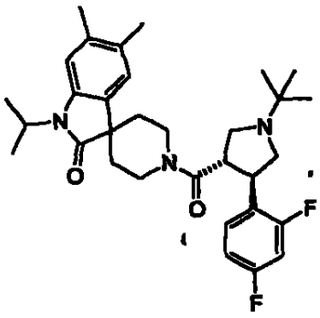


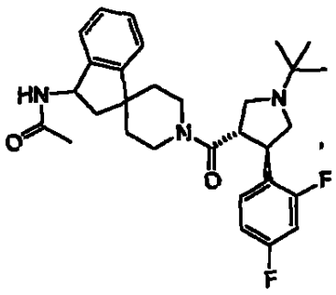









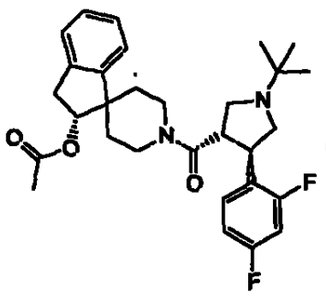


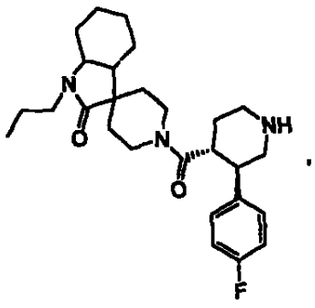


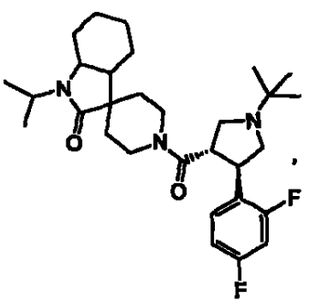


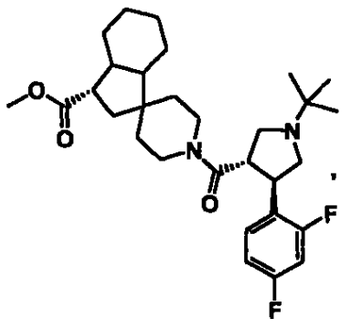


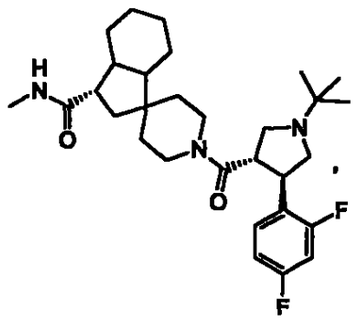


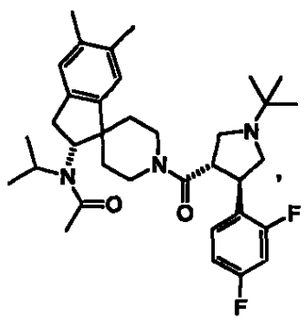


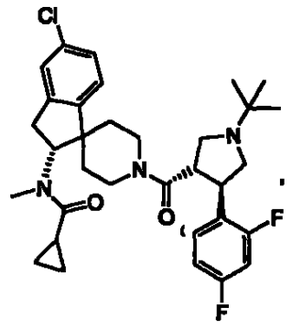


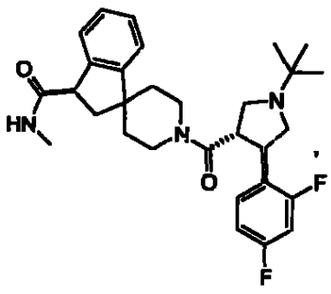


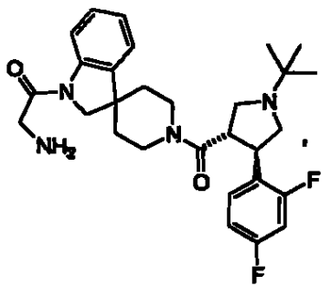


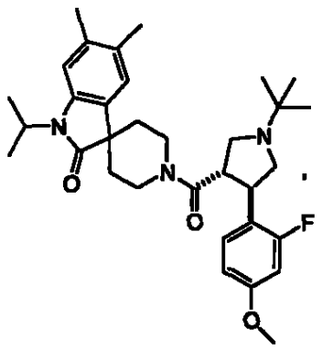


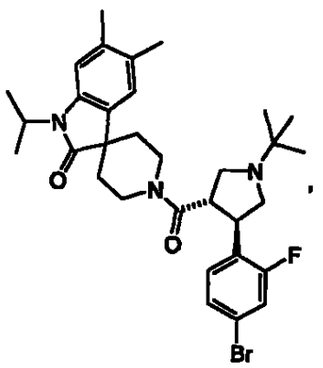


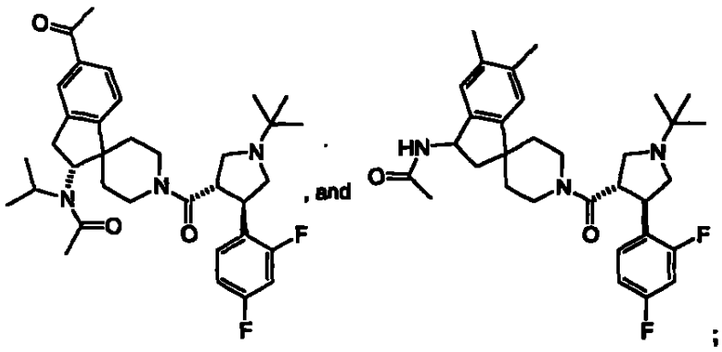






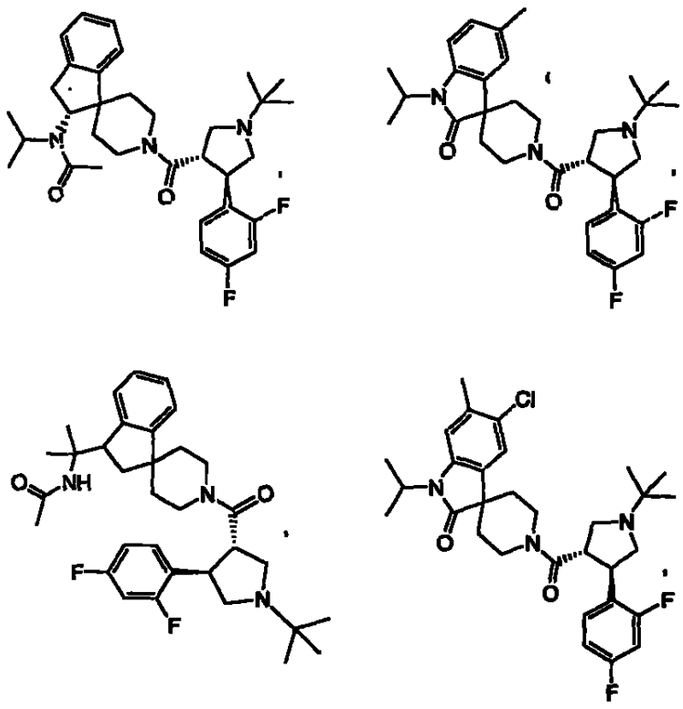


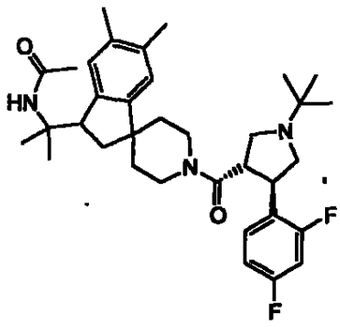


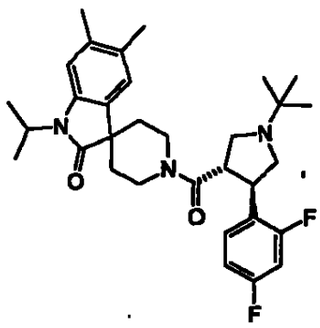


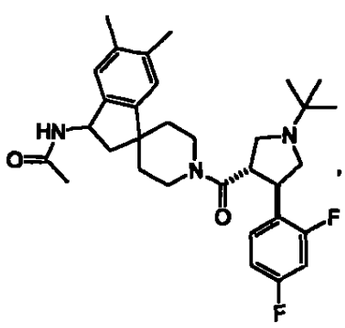
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

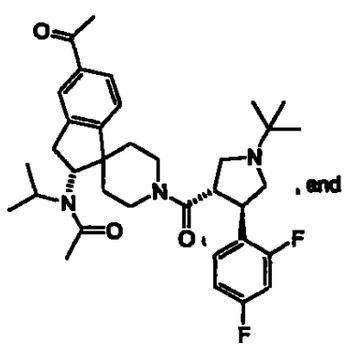
13. The compound of Claim 12 which is selected from the group consisting of:



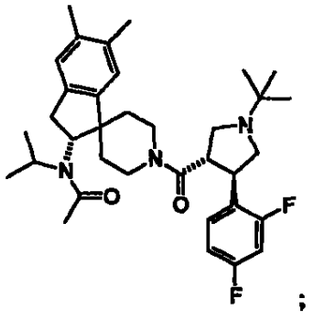








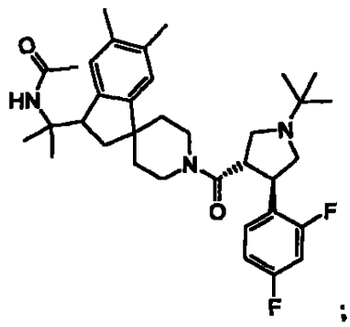
, and



;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

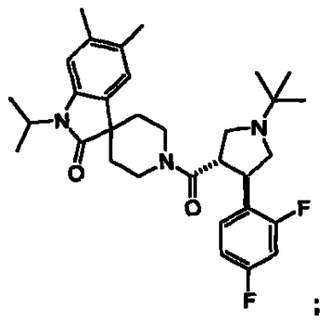
14. The compound of Claim 13 which is:



;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

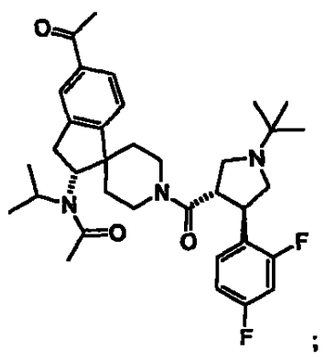
15. The compound of Claim 13 which is:



;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

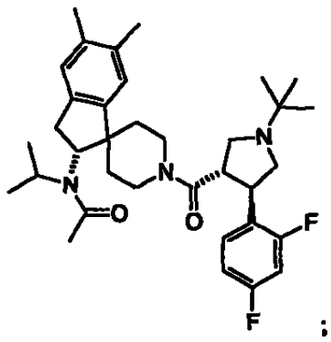
16. The compound of Claim 13 which is:



;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

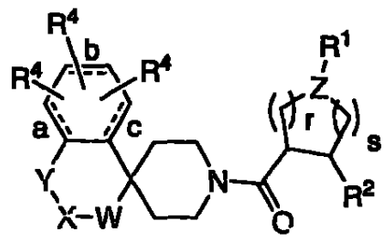
17. The compound of Claim 13 which is:



;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A compound of structural formula VI:



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein

a, b and c are all single bonds or all double bonds;

W is independently selected from the group consisting of

(1) C(O),

(2) $N(R^{10})$, and

(3) $C(R^{10})_2$;

X and Y taken together form $-C(R^6)=C(R^6)-$, or

one of X and Y is $C(R^6)_2$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxygen,

(6) sulfur,

(7) S(O), and

(8) $S(O)_2$,

or one of X and Y is $N(R^9)$ and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) C(O),

(3) $C{=}N(R^6)$

(4) S(O), and

(5) $S(O)_2$,

or one of X and Y is C(O) and the other is selected from the group consisting of

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) oxygen, and

(4) sulfur;

Z is independently selected from the group consisting of

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, and

(3) N;

R^1 is selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

(2) amidino,

(3) $-(CH_2)_n-NR^7R^8$,

(4) C_{1-4} alkyliminoyl,

(5) C_{1-10} alkyl,

(6) $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ cycloalkyl,

(7) $-(CH_2)_n$-phenyl,

(8) $-(CH_2)_n$-naphthyl, and

(9) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

R^2 is selected from the group consisting of

(1) phenyl,

(2) naphthyl, and

(3) heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3;

each R^3 is independently selected from the group consisting of

(1) C_{1-6} alkyl,

(2) $-(CH_2)_n$-phenyl,

(3) $-(CH_2)_n$-naphthyl,

(4) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,

(5) $-(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,

(6) $-(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,

(7) halogen,

(8) OR^5,

(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,

(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,

(12) NO_2,

(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$

(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,

(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,

(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,

(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,

(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,

(20) $-(CH_2)_nNR^5C(O)$-heteroaryl,

(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,

(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(24) CF_3,

(25) CH_2CF_3,

(26) OCF_3, and

(27) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three

substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^4 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-8} alkyl,
(3) $-(CH_2)_n$-phenyl,
(4) $-(CH_2)_n$-naphthyl,
(5) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,
(6) $-(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(7) $-(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,
(8) halogen,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) $-(CH_2)_nNR^5C(O)$-heteroaryl,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, and
(30) OCH_2CF_3,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, and wherein alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two substituents when on the same methylene (CH_2) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R^5 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-8} alkyl,
(3) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_n$$C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_n$-heteroaryl, and
(8) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ bicycloalkyl,

wherein alkyl, phenyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, naphthyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and (CH_2) are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, and C_{1-4} alkoxy, or wherein two R^5 groups together with the atom to which they are attached form a 4- to 8-membered mono- or bicyclic ring system optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and -NC_{1-4} alkyl;

each R^6 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) -$(CH_2)_n$$C_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) -$(CH_2)_n$$C_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) -$(CH_2)_n$-phenyl,
(6) -$(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) -$(CH_2)_n$-heteroaryl,
(8) -$(CH_2)_n$$C(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_n$$C(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_n$$C(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_n$$C(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_n$$C(O)(CH_2)_n$-$NR^7R^8$,
(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,

(14) $-(CH_2)_n-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_nCN$,
(17) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) $-(CH_2)_nN(R^5)-S(O)-C_{1-8}$ alkyl,
(24) $-(CH_2)_nN(R^5)-S(O)_2-C_{1-8}$ alkyl,
(25) $-(CH_2)_n-S-R^5$,
(26) $-(CH_2)_n-S(O)-R^5$, and
(27) $-(CH_2)_n-S(O)_2-R^5$,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^6 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl, or wherein two R^6 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^7 and R^8 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) amidino,
(3) C_{1-4} alkyliminoyl,
(4) C_{1-10} alkyl,
(5) $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ cycloalkyl,
(6) $-(CH_2)_n$-phenyl,
(7) $-(CH_2)_n$-naphthyl, and
(8) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^9 is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) $-(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,
(4) $-(CH_2)_nC_{2-7}$ heterocycloalkyl,
(5) $-(CH_2)_n$-phenyl,
(6) $-(CH_2)_n$-naphthyl,
(7) $-(CH_2)_n$-heteroaryl,
(8) $-(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) $-(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_m-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_m-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_mCN$,
(17) $-(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) $-(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8} alkyl,
(24) $-(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8} alkyl,
(25) $-(CH_2)_m$-S-R^5,
(26) $-(CH_2)_n$-S(O)-R^5, and
(27) $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

wherein phenyl, naphthyl, and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3, and wherein alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from R^3 and oxo, and wherein any methylene (CH_2) in R^9 is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C_{1-4} alkyl; or wherein two R^9 groups together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered monocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from

O, S, and N, wherein the monocyclic ring is unsubstituted or substituted on carbon or nitrogen with one to three groups independently selected from R^3 and oxo;

each R^{10} is independently selected from the group consisting of

(1) hydrogen,
(2) -C_{1-6} alkyl,
(3) -C(O)-C_{1-6} alkyl, and
(4) -$S(O)_2$-C_{1-6} alkyl;

r is 1 or 2;
s is 1 or 2;
n is 0, 1, 2, or 3;
m is 1, 2, or 3; and
p is 0, 1, or 2.

19. A method for the treatment or prevention of disorders, diseases or conditions responsive to the activation of the melanocortin-4 receptor in a mammal in need thereof which comprises administering to the mammal a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound according to Claim 1.

20. A method for the treatment or prevention of obesity in a mammal in need thereof which comprises administering to the mammal a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound according to Claim 1.

21. A method for the treatment or prevention of an obesity-related disorder selected from the group consisting of overeating, binge eating, and bulimia, hypertension, diabetes, elevated plasma insulin concentrations, insulin resistance, dyslipidemias, hyperlipidemia, endometrial, breast, prostate and colon cancer, osteoarthritis, obstructive sleep apnea, cholelithiasis, gallstones, heart disease, abnormal heart rhythms and arrythmias, myocardial infarction, congestive heart failure, coronary heart disease, sudden death, stroke, polycystic ovary disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, metabolic syndrome, insulin resistance syndrome, sexual and reproductive dysfunction, infertility, hypogonadism, hirsutism, obesity-related gastro-esophageal reflux, Pickwickian syndrome, cardiovascular disorders, inflammation, systemic inflammation of the vasculature, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, hyperuricaemia, lower back pain, gallbladder disease, gout, and kidney cancer, cardiac hypertrophy and

left ventricular hypertrophy, in a mammal in need thereof which comprises administering to the mammal a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound according to Claim 1.

22. A method for the treatment or prevention of diabetes mellitus in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound according to Claim 1.

23. A method for the treatment or prevention of male or female sexual dysfunction in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound according to Claim 1.

24. A method for the treatment or prevention of erectile dysfunction in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound according to Claim 1.

25. A pharmaceutical composition which comprises a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

26. The pharmaceutical composition of Claim 25 further compriaing a second active ingredient selected from the group consisting of an insulin sensitizer, an insulin mimetic, a sulfonylurea, an α-glucosidase inhibitor, a HMG-CoA reductase inhibitor, a serotonergic agent, a β3-adrenoreceptor agonist, a neuropeptide Y1 antagonist, a neuropeptide Y5 antagonist, a pancreatic lipase inhibitor, a cannabinoid CB_1 receptor antagonist or inverse agonist, a melanin-concentrating hormone receptor antagonist, a bombesin receptor subtype 3 agonist, and a ghrelin receptor antagonist.

27. The pharmaceutical composition of Claim 25 further comprising a second active ingredient selected from the group consisting of a type V cyclic-GMP-selective phosphodiesterase inhibitor, an α_2-adrenergic receptor antagonist, and a dopaminergic agent.

28. A method of treating erectile dysfunction in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of the composition of Claim 25.

29. A method of treating erectile dysfunction in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in

combination with a type V cyclic-GMP-selective phosphodiesterase inhibitor, an α_2-adrenergic receptor antagonist, or a dopaminergic agent.

30. A method of treating diabetes in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of the composition of Claim 25.

31. A method of treating obesity in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of the composition of Claim 25.

32. A method of treating diabetes or obesity in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with an insulin sensitizer, an insulin mimetic, a sulfonylurea, an α-glucosidase inhibitor, a HMG-CoA reductase inhibitor, a serotonergic agent, a β3-adrenoreceptor agonist, a neuropeptide Y1 antagonist, a neuropeptide Y5 antagonist, a pancreatic lipase inhibitor, a cannabinoid CB_1 receptor antagonist or inverse agonist, or a melanin-concentrating hormone receptor antagonist, a bombesin receptor subtype 3 agonist, or a ghrelin receptor antagonist.

33. The compound of Claim 12 wherein the pharmaceutically acceptable salt thereof is the hydrochloride salt.

34. The compound of Claim 12 wherein the pharmaceutically acceptable salt thereof is the trifluoroacetic acid salt.

35. The use of a compound according to Claim 1 for the manufacture of a medicament useful for the treatment or prevention of a disease mediated by the melanocortin-4 receptor in a human subject in need thereof.

36. The use according to Claim 35 wherein the disease mediated by the melanocortin-4 receptor is selected from the group consisting of obesity, diabetes, male sexual dysfunction and female sexual dysfunction.

37. The use according to Claim 36, wherein the male sexual dysfunction is male erectile dysfunction.

38. The use of a compound according to Claim 1 for the manufacture of a medicament useful for the treatment or prevention of an obesity-related disorder selected from the group consisting of overeating, binge eating, and bulimia, hypertension, diabetes, elevated plasma insulin concentrations, insulin resistance, dyslipidemias, hyperlipidemia, endometrial, breast, prostate and colon cancer, osteoarthritis, obstructive sleep apnea, cholelithiasis, gallstones, heart disease, abnormal heart rhythms and arrythmias, myocardial infarction, congestive heart failure, coronary heart disease, sudden death, stroke, polycystic ovary disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, metabolic syndrome, insulin resistance syndrome, sexual and reproductive dysfunction, infertility, hypogonadism, hirsutism, obesity-related gastro-esophageal reflux, Pickwickian syndrome, cardiovascular disorders, inflammation, systemic inflammation of the vasculature, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, hyperuricaemia, lower back pain, gallbladder disease, gout, and kidney cancer, cardiac hypertrophy and left ventricular hypertrophy.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

102

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:	PCT
Barbel Regina Brown MERCK & CO., INC. 126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065-0907	**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDA** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de envío (día/mes/año) 18 de Abril de 2005	
Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21264Y	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US04/09751	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31 de Marzo de 2004 (31.03.2004)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 4 de Abril de 2003 (04.04.2003)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): C07D 221/20; A61K 31/438 y US CL: 546/16; 546/278		
Solicitante MERCK & CO., INC.		

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I — Bases de la opinión
- ☐ Casilla No. II — Prioridad
- ☐ Casilla No. III — No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla No. IV — Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V — Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☐ Casilla No. VI — Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII — Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☒ Casilla No. VIII — Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA/US	Funcionario Autorizado
Mail Stop PCT, Attn:ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Rita J. Desai Teléfono No. 703-308-1235

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDA	Solicitud Internacional No. PCT/US04/09751

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

   ☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☐ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
   ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDA	Solicitud Internacional No. PCT/US04/09751

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43*bis*.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 14-16 y 1-13, 17-38 en parte	SI
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones 14-16 y 1-13, 17-38 en parte	SI
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicacioenes 14-16 y 1-13, 17-38 en parte	SI
	Reivindicaciones NINGUNA	NO

2. Citaciones y explicaciones

Las reivindicaciones 14-16 y 1-13, 17-38 en parte cumplen con los criterios expresados en el Artículo 33(2)-(3) del PCT, porque la técnica anterior no enseña ni sugiere verdaderamente los compuestos de la invención.

Las reivindicaciones 14-16 y 1-3, 17-38 en parte cumplen con los criterios expresados en el Artículo 33(4) del PCT, y por lo tanto cumplen con la aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria.

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL CORREGIDA	Solicitud Internacional No. PCT/US04/09751

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre las preguntas de si las reivindicaciones están plenamente sustentadas por la descripción:

Las reivindicaciones 1-13, 17-38 son objetadas bajo el Artículo 66.2(a)(v) del PCT ya que les falta claridad bajo el Artículo 6 del PCT porque la reivindicación 1 es indefinida por la siguiente razón(es):

Las reivindicaciones, con todas las variables diferentes, por ejemplo X, Y, Z, r, s, R1, R2, R4, tienen tantas permutaciones y combinaciones y su complejo significado voluminoso y sus combinaciones virtualmente incomprensibles hacen que sea imposible determinar el alcance completo y el completo significado de la materia objeto reivindicada. Según se ha presentado, la materia objeto reivindicada no puede considerarse que sea una descripción clara y concisa para la cual se busca protección, y como tal, las reivindicaciones enumeradas no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT. Por lo tanto, es imposible llevar a cabo una búsqueda significativa sobre las mismas. Se hará una búsqueda sobre el primer compuesto distinguible según se da en la reivindicación 14, es decir, la reivindicación 1 donde X y Y son CR6=CR6, Z es un NR1, r y s son cada uno 1 y R2 es un fenil.

106 Si

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
Barbel Regina Brown
MERCK & CO., INC.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907

PCT

CORRECTED
WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing (*day/month/year*)	18 APR 2005
Applicant's or agent's file reference PCT 21264Y	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US04/09751	31 March 2004 (31.03.2004)	04 April 2003 (04.04.2003)

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

IPC(7): C07D 221/20; A61K 31/438 and US Cl: 546/16; 546/278

Applicant

MERCK & CO., INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I — Basis of the opinion
- ☐ Box No. II — Priority
- ☐ Box No. III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV — Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V — Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI — Certain documents cited
- ☐ Box No. VII — Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII — Certain observations on the international application

APR 2 1
GABRIELE B.

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450	Rita J. Desai
Facsimile No. (703) 305-3230	Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

CORRECTED

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/09751

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing

      ☐ contained in international application as filed.

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

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

CORRECTED
WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/09751

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 14-16 and 1-13, 17-38 in part	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims 14-16 and 1-13, 17-38 in part	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 14-16 and 1-13, 17-38 in part	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 14-16 and 1-13, 17-38 in part meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach nor fairly suggest the compounds of the invention.

Claims 14-16, and 1-3, 17-38 in part meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus meet the industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

CORRECTED
WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/09751

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the questions whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-13, 17-38 are objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claim 1 is indefinite for the following reason(s): ..... .

The claims, with all the different variables, e.g., X, Y, Z, r, s, R1, R2, R4, have so many permutations and combinations and their voluminous complex meaning and their virtually incomprehensible combinations makes it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought, and as such, the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus, it is impossible to carry out a meaningful search on the same. A search will be done on the first discernable compound as given in claim 14, i.e., claim 1 wherein X and Y are CR6=CR6, Z is a NR1, r and s are each 1 and R2 is phenyl.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE LAS ESPIROPIPERIDINAS ACILADAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA MELANOCORTINA-4

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Ciertos derivados de un nuevo espiropiperidina N-acilada son agonista(s) del receptor(es) de la melanocortina humana y, en particular, son agonistas selectivos del receptor de la melanocortina-4 (MC-4R). Ellos son por lo tanto útiles para el tratamiento, control, o prevención de las enfermedades y desórdenes responsables de la activación del MC-4R, tal como obesidad, diabetes, disfunción sexual, incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

DERIVADOS DE LAS ESPIROPIPERIDINAS ACILADAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA MELANOCORTINA-4

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a los derivados de la espiropiperidina acilada, a sus síntesis, y a sus usos como agonistas del receptor de melanocortina (MC-R). Más particularmente, los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos del receptor de la melanocortina-4 (MC-4R) y son por ello útiles para el tratamiento de los desórdenes responsables de la activación del MC-4R, tal como obesidad, diabetes, disfunción sexual masculina y femenina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La obesidad, la cual está definida como un peso corporal de más del 20% respecto al peso ideal del cuerpo, es un asunto de salud importante en las sociedades occidentales. Se estima que alrededor de 97 millones de adultos en los Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos. La obesidad es el resultado de un balance de energía positivo, como resultado de un incremento en el ratio de calorías tomadas respecto a la energía gastada. Los estudios epidemiológicos han mostrado que los grados de incremento del sobrepeso y la obesidad son predictores importantes del decrecimiento de la esperanza de vida. La obesidad causa o exacerba muchos problemas de salud, independientemente y en asociación con otras enfermedades. Los problemas médicos asociados con la obesidad, pueden ser serios y amenazar la vida, como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, concentraciones elevadas de insulina en plasma, resistencia a la insulina; dislipidemias; hiperlipidemia; cáncer endometrial, de pulmón, de prostata y de colon; osteoartritis; complicaciones respiratorias, tales como apnea de sueño; colelitiasis; piedras en la vesícula biliar; arteriosclerosis; enfermedades del corazón; ritmo cardiaco anormal, y arritmias del corazón (Kopelman, P.G., Nature 404, 635-643 (2000)). La obesidad está asociada además con la muerte prematura y con un incremento significante en el incremento de la mortalidad y la morbilidad por ataque cardiaco, infarto de miocardio, fallo congestivo de corazón, enfermedad coronaria de corazón, y muerte repentina.

En la mayoría de los individuos obesos, la causa del exceso de adiposis no es inmediatamente evidente. Una hipótesis de trabajo aceptada actualmente es que la obesidad es el resultado de la mala adaptación de la respuesta innata del metabolismo a los cambios en el medioambiente, tal como la ilimitada disponibilidad de comida a bajo precio/alta energía y el sedentarismo (Hill et al., Science 1998; 280:1371). El estudio de la energía consumida en humanos libres ha encontrado un éxito limitado y los experimentos definitivos que demuestran que la hiperfagia causa la mayoría de las formas de obesidad humana es falsa. El subsiguiente descubrimiento de la leptina, ha hecho que se recuperara el interés en la regulación neurohormonal de la ingesta de comida. Sin embargo, mientras que se han conseguido muchos

conocimientos en la regulación de los alimentos tomados por roedores y otras especies animales, el entendimiento de la neurofisiología del comportamiento de consumo alimentario en los humanos permanece todavía extremamente limitado.

Es conocido que los péptidos derivados de Pro-opiomelanocortina (POMC) afectan a la comida consumida. Muchas líneas evidencian la noción de que la proteína G acoplada a receptores (GPCRs) de la familia del receptor de melanocortina (MC-R), muchos de ellos se expresan en el cerebro, son dianas de los péptidos derivados POMC que están relacionados con la ingesta de comida y el metabolismo. Un único MC-R específico que pueda ser diana para el control de la obesidad no ha sido identificado, aunque se han mostrado evidencias de que la señalización de MC-4R es importante en la mediación del comportamento alimentario (S.Q. Giraudo et al., "Feeding effects of hypothalamico injection of melanocortina-4 receptor liganda," Brain Research, 80: 302-306 (1998)).

La evidencia de la relación del MC-R's en la obesidad incluye: i) el ratón agouti (A^{VY}) el cual ectopicamente expresa un antagonista del MC-1R, MC-3R y -4R es obeso, indicando que al bloquear la acción de estos tres MC-R's pueden conducir a una hiperfagia y a desórdenes metabólicos; ii) ratones knockout MC-4R (D. Huszar et al., Cell, 88: 131-141 (1997)) que recapitulan el fenotipo del ratón de agouti y estos ratones son obesos; iii) el heptapéptido cíclico MT-II (un no-selectivo MC-1R, -3R, -4R, y agonista -5R) inyectado intracerebroventricoularmente (ICV) en roedores, reduce la ingesta de alimentos en varios animales modelos de alimentación (NPY, *ob/ob*, agouti, en ayuno) mientras que al inyectar ICV SHU-9119 (MC-3R y antagonista 4R; MC-1R y agonista -5R) revierte este efecto y puede inducir a la hiperfagia; iv) un tratamiento crónico intraperitoneal de ratas gordas Zucker con un derivado α-NDP-MSH (HP228) ha sido presentado para activar MC-1R, -3R, -4R, and -5R y para atenuar la ingesta de comida y ganar peso corporal durante un periodo de 12 semanas (I. Corcos et al., "HP228 es un potente agonista del receptor melanocortina 4 y atenúa significativamente la obesidad y la diabetes en ratas gordas," Resúmenes de la sociedad de Neurociencia, 23: 673 (1997)).

Han sido identificados cinco MC-R diferentes y han sido expresados en diferentes tejidos. El MC-1R fue inicialmente caracterizado por una amplificación dominante de mutaciones funcionales en el locus Extensión, que afectan al color del pelaje mediante el control de la feomelanina a eumelanina a través del control de la tirosinasa. El MC-1R se expresa principalmente en melanocitos. El MC-2R se expresa en la glándula adrenal y representa el receptor ACTH. El MC-3R se expresa en el cerebro, intestino, y placenta y puede estar relacionado con el control de la ingesta de alimentos y con la termogénesis. El MC-4R se expresa unicamente en el cerebro, y su inactivación mostró ser causa de obesidad (A. Kask, et al., "Antagonistas selectivos del receptor de melanocortina-4 (HS014) incrementan las ingestas de alimentos en ratas que se alimentan libremente," Biochem. Biophys. Res. Commun., 245: 90-93 (1998)). El MC-5R se expresa en muchos tejidos, incluído grasas blancas, placenta y glándulas exocrinas. Se observa también un nivel de expresión bajo en el cerebro. Los ratones knockout MC-5R revelan la producción lipídica reducida de la glándula sebacea (Chen et al., Cell, 91: 789-798 (1997)).

Los medicamentos para la pérdida de peso que se utilizan actualmente para tratar la obesidad tienen una eficacia limitada y tienen efectos secundarios significativos. Los estudios de los medicamentos para la pérdida de peso orlistat (Davidson, M.H. et al. (1999) JAMA 281:235-42), dexfenfluramina (Guy Grand, B. et al. (1989) Lancet 2:1142-5), sibutramina (Bray, G. A. et al. (1999) Obes. Res. &:189-98) y fentermina (Douglas, A. et al. (1983) Int. J. Obes. 7:591-5) han demostrado una pérdida de peso limitada de alrededor del 5%-10% de peso corporal comparadas con el placebo. Los efectos secundarios de estos medicamentos y los agentes antiobesidad además han limitado su uso. La dexfenfluramina se retiró del Mercado por la sospecha de que podia ser responsable de valvulopatías de corazón, el orlistat se limitó por los efectos secundarios gastrointestinales, el uso del topiramato se limitó por sus efectos en el sistema nervioso central, y el uso de sibutramina se limitó por sus efectos secundarios cardiovasculares los cuales podían ser responsables de muertes por lo que fue retirado del mercado en Italia.

Existe la necesidad de un tratamiento de pérdida de peso con una mejora de la eficacia y pocos efectos secundarios indeseables. La presente invención conduce este problema al propocionar agonistas del receptor de melanocortina (MC-R), y en particular agonistas selectivos del receptor de la melanocortina-4 (MC-4R), útiles en el tratamiento y en la prevención de los desórdenes relacionados con la obesidad, incluyendo la diabetes.

El receptor melanocortina está relacionado con las disfunciones sexuales masculinas y femeninas.

Las disfunciones eréctiles denotan la condición médica de la imposibilidad de desarrollar una suficiente erección del pene para un exitoso encuentro sexual. El término "impotencia" se emplea muchas veces para describir esta enfermedad prevalente, aproximadamente 140 millones de hombres en todo el mundo, y de acuerdo con estudios del Instituto Nacional de la Salud, alrededor de 30 millones de americanos sufren impotencia o disfunción eréctil, se ha estimado que los últimos números podrían alcanzar los 47 millones de hombres en el año 2000. La disfunción eréctil puede desarrollarse tanto por causas orgánicas como psicogénicas, alrededor del 20% de los casos son sólo psicogénicos. Las disfunciones eréctiles se incrementan del 40% a los 40 años, al 67% a los 75, con más de 75% en hombres de más de 50 años. En contra de la frecuencia con la que ocurre esta condición, solo un pequeño número de pacientes ha recibido tratamiento ya que existen tratamientos alternativos, como las terapias de inyecciones, implantes de prótesis de pene, y bombas de vacío que son en general desagradables [para un estudio, ver "ABC of sexual health erectile dysfunction," Brit. Med. J. 318: 387-390 (1999)]. Sólo recientemente ha habido modalidades de tratamiento, en particular agentes activos orales, tal como sildenafil citrato, vendido por Pfizer bajo el nombre de Viagra®. (Ver "Emerging pharmacological therapies for erectile dysfunction," Exp. Opin. Ther. Patents 9: 1689-1696 (1999)). El sildenafil es un inhibidor selectivo del tipo fosfodiesterasa V (PDE-V), una isoenzima fosfodiesterasa específica cíclica GMP [ver R.B. Moreland et al., "Sildenafil: A Novel Inhibitor of Fosfodiesterase Type 5 in Human

Corpus Cavernosum Smooth Muscle Cells," Life Sci., 62: 309-318 (1998)]. Con anterioridad a la introducción del Viagra en el Mercado, menos del 10% de los pacientes que presentaban una disfunción eréctil recibían tratamiento. El sildenafil también ha sido evaluado en la clínica para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

La aprobación del Viagra® para el tratamiento oral de las disfunciones eréctiles ha invigorado los esfuerzos para descubrir incluso más métodos efectivos para el tratamiento de la disfunción eréctil. Varios inhibidores adicionales PDE-V se encuentran en ensayos clínicos. UK-114542 es un sildenafil suplementario de Pfizer que supuestamente mejora sus propiedades. El Tadalafil o IC-351 (ICOS Corp.) se dice que presenta más selectividad para PDE-V sobre PDE-VI que el sildenafil. Otros inhibidores PDE-V incluyen vardenafil de Bayer, M-54033 y M-54018 de Mochida Pharmaceutical Co., y E-4010 de Eisai Co., Ltd.

Se han descrito otras aproximaciones farmacológicas para el tratamiento de las disfunciones eréctiles [ver, ej., "Latest Findings on the Diagnosis and Treatment of erectile dysfunction," Drug News & Perspectives, 9: 572-575 (1996); "Oral Pharmacotherapy in Erectile Dysfunction," Current Opinion in Urology, 7: 349-353 (1997)]. Un producto desarrollado bajo clínica por Zonagen es una formulación oral del antagonista alfa-adrenoreceptor mesilato fentolamina bajo el nombre Vasomax®. El Vasomax® también ha sido evaluado para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

Los medicamentos tratan la disfunción eréctil tanto periféricamente como centralmente. También son clasificados de acuerdo a la respuesta sexual inicial o la respuesta sexual facilitada con anterioridad a la estimulación [ver "A Therapeutic Taxonomy of Treatment for erectile dysfunction: An Evolutionary Imperative," Int. J. Impotencia Res., 9: 115-121 (1997)]. Mientras que el sildenafil y la fentolamina actúan periféricamente son considerados como ""mejoradores" o "facilitadores" de la respuesta sexual a una estimulación erótica, el sildenafil parece que es eficaz en las disfunciones leves orgánicas y psicogénicas. La acción del sidenafil comienza despues de 30-60 minutos tras una dosis oral y el efecto dura en torno a las cuatro horas, mientras que la fentolamina requiere para su actuación de 5 a 30 minutos y actúa durante 2 horas. A pesar de que el sildenafil es efectivo en la mayoría de los pacientes, lleva mucho tiempo que el compuesto muestre los efectos deseados. La más rápida actuación de la fentolamina aparece ser menos efectiva y tener menos duración que el sildenafil. El sildenafil oral es efectivo en el 70% de los hombre que lo toman, mientras que una respuesta adecuada con el fentolamina se observa en el 35-40% de los pacientes. Ambos compuestos requieren estimulación erótica para ser eficaces. Ya que que el sildenafil incrementa el flujo de sangre en la circulación sistémica mediante los efectos de la mejora de la relajación del músculo liso por la acción de óxido de nitrógeno, está contraindicado para pacientes con enfermedades de corazón inestables o con enfermedades cardiovasculares, en particular en pacientes que toman nitratos, tal como nitroglicerina, para tratar la angina. Otros efectos adversos asociados con el uso clínico del sildenafil, incluyen dolor de cabeza, rubores, dispepsia, y "visión anormal", resultados retardados de la inhibición de la isoenzima

fosfodiesterasa tipo VI (PDE-VI), una fosfodiesterasa cíclica-GMP-específica que está concentrada en la retina. La "vision anormal" se definió como un ligero y transitorio tinte "azulado" en la visión, pero también aumenta la sensibilidad a la luz o a la visión borrosa.

Se ha encontrado que los agonistas del receptor de melanocortina sintéticos (péptidos melanotrópicos) inician las erecciones en hombres con disfunción eréctil psicogénica [Ver H. Wessells et al., "Synthetic Melanotropic Peptide Initiates Erections in Men with Psychogenic erectile dysfunction: Doble-Blind, Placebo Controlled Crossover Study," J. Urol., 160: 389-393 (1998); Fifteenth Americoan Peptide Symposium, June 14-19, 1997 (Nashville TN)]. La activación de los receptores de melanocortina del cerebro parece que causa la estimulación normal de la excitación sexual. En el estudio mencionado arriba, la actuación central del análogo de la hormona α-melanocito-estimuladora, melanotan-II (MT-II), exhibía un ratio de respuesta del 75%, similares resultados se obtuvieron con apomorfina, cuando ésta fue inyectada intramuscularmente o subcutáneamente a hombres con disfunciones eréctiles psicogénicas. El MT-II es un heptapéptido cíclico sintético, Ac-Nle-c[Asp-His-DPhe-Arg-Trp-Lys]-NH_2, el cual contiene de 4-10 regiones de unión del receptor melanocortina comunes a α-MSH y adrenocorticotropina, pero con un puente lactama. Un agonista no-selectivo MC-1R, -3R, -4R, y agonista –5R (Dorr et al., Life Sciences, Vol. 58, 1777-1784, 1996). El MT-II (también referido como PT-14) (Erectide®) está ahora en desarrollo clínico por Palatin Technologies, Inc. y TheraTech, Inc. como una fórmulación inyectable subcutánea no- penil. Se considera que es un iniciador de la respuesta sexual. El tiempo para desarrollar la erección con este medicamento es relativamente corto (10-20 minutos) con una duración de la acción de aproximadamente 2 a 5 horas. Las reacciones adversas que se observaron con MT-II incluyeron nauseas, rubor, pérdida de apetito, tensión, oscilaciones y puede ser el resultado de la activación de MC-1R, MC-2R, MC-3R, y/o MC-5R. El MT-II puede ser administrado parentalmente, tal como por rutas subcutaneas, intravenosa, o intramuscular, ya que no se absorve por vía circulatoria cuando se da por via oral.

Las propiedades erectogénicas del MT-II's aparentemente no están limitadas a casos de disfunción eréctil psicogénica en estos hombres con una variedad de factores de riesgo orgánicos desarrollados en las erecciones de pene a través de las inyecciones subcutaneas del compuesto; ya que el nivel de deseo sexual fue significativamente más alto después de la administración de MT-II que después de la administración del placebo [ver H. Wessells, "Effect of an Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone Analog on Penile Erection and Sexual Desire in Men with Organic erectile dysfunction," Urology, 56: 641-646 (2000)].

Las composiciones de los péptidos melanotrópicos y los métodos para el tratamiento de la disfunción eréctil psicogénica se describen en la patente EEUU Nº 5,576,290, asignada a Competitive Technologies. Los métodos para estimular la respuesta sexual en las mujeres utilizando los péptidos melanotropicos han sido descritos en la patente EE.UU. Nº 6,051,555.

La espiropiperidina, piperidina y derivados de piperazina han sido descritos en WO 99/64002 (16 Diciembre 1999); WO 00/74679 (14 Diciembre 2000); WO 01/70708 (27 Septiembre 2001); WO 01/70337 (27 Septiembre 2001); WO 01/91752 (6 Diciembre 2001); WO 02/059095 (1 Agosto 2002); WO 02/059107(1 Agosto 2002); WO 02/059108(1 Agosto 2002); WO 02/059117(1 Agosto 2002); WO 02/068387 (6 Septiembre 2002); WO 02/068388 (6 Septiembre 2002); WO 03/007949 (30 Enero 2003); y WO 03/009847 (6 Febrero 2003) como agonistas del receptor (es) de la melanocortina y particularmente como agonistas selectivos del receptor MC-4R y por lo tanto útiles para el tratamiento de las enfermedades o desórdenes, tales como obesidad, diabetes, y disfunción sexual, incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Porque existen deficiencias sin resolver en varios agentes farmacológicos de los que se han discutido arriba, existe una necesidad continua en medicamentos para la mejora de los métodos y las composiciones para el tratamiento individual de las disfunciones sexuales psicogénicas y/o orgánicas. Tales métodos deberían de tener una amplia aplicabilidad, una mayor conveniencia, una más facil conformidad, cortos desarrollos de acción, razonables tiempos de duración, y mínimos efectos secundarios con pocas contraindicaciones, en comparación con los agentes actuales.

Es por ello un objetivo de la presente invención proveer con derivados de espiropiperidina aciladas, los cuales son agonistas de los receptores de melanocortina y por ello útiles para el tratamiento de la obesidad, diabetes, disfunción sexual masculina, y disfunción sexual femenina.

Es otro objeto de la presente invención proveer de derivados de espiropiperidina acilada los cuales son agonistas selectivos del receptor de melanocortina-4 (MC-4R).

Es otro objeto de la presente invención proveer de una composición farmacéutica que comprende agonistas del receptor de melanocortina de la presente invención con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Es otro objeto de la presente invención proveer con métodos de tratamiento o prevención de los desórdenes, enfermedades, o condiciones responsables de la activación del receptor de la melanocortina-4 en mamíferos con necesidad de ello mediante la administración de los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

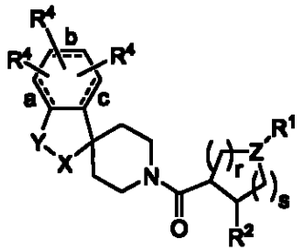
Es otro objeto de la presente invención proveer de métodos para el tratamiento o prevención de la obesidad, diabetes mellitus, disfunción sexual masculina, y disfunción sexual femenina mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención a un mamífero con necesidad de ello.

Es otro objeto de la presente invención proveer de métodos para el tratamiento de la disfunción eréctil mediante la administración de compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención a un mamífero con necesidad de ello.

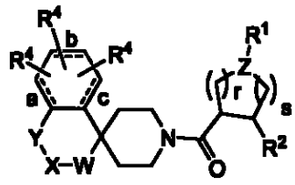
Estos y otros objetos se pondrán de manifiesto en la descripción detallada que sigue.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevas espiropiperidinas N-aciladas de fórmula estructural I y VI:



(I)



(VI)

Estos derivados de espiropiperidina acilada son efectivos como agonistas del receptor de melanocortina y son particularmente efectivos como agonistas selectivos del receptor de melanocortina-4 (MC-4R). Son útiles en el tratamiento y/o prevención de desórdenes responsables de la activación del MC-4R, tal como obesidad, diabetes asi como disfunción sexual masculina y femenina, en particular, disfunción eréctil masculina.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos de la presente invención y a transportadores farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento o prevención de desórdenes, enfermedades, o condiciones responsables de la activación del receptor de melanocortina-4 en un mamífero con la necesidad de ello mediante la admnistración de compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento o prevención de obesidad, diabetes mellitus, disfunción sexual masculina, y disfunción sexual femenina mediante la admnistración de compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento de la disfunción eréctil mediante la admnistración de compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

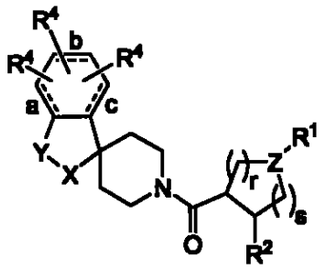
La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento de la disfunción eréctil mediante la administración de compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente conocido como útil para tratar la condición.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento o prevención de la obesidad mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad efectiva de otro agente conocido como útil para tratar la condición.

La presente invención también se refiere a métodos para tratar o prevenir la diabetes mediante la administración de compuestos de la presente invención en combinación con cantidades terapéuticamente efectivas de otro agente conocido como útil para prevenir o tratar la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de la espiropiperidina N-acilada útiles como agonistas del receptor de la melanocortina, en particular, como agonistas selectivos de MC-4R. Los compuestos de la presente invención están descritos mediante la fórmula estructural I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o son todos dobles enlaces;

X e Y tomados juntos forman –C(R^6)=C(R^6)-, o

uno de X e Y es C(R^6)$_2$ y el otro se selecciona del grupo consistente en

(1) C(R^6)$_2$,

(2) N(R^6),

(3) C(O),

(4) C=N(R^6)

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) S(O)$_2$,

o uno de X e Y es N(R^9) y el otro se selecciona del grupo consistente en

(1) C(R^6)$_2$,

(2) N(R^9),

(3) C(O),

(4) C=N(R^6)

(5) Oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) S(O)$_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro se selecciona del grupo consistente en

(1) C(R^6)$_2$,

(2) N(R^6),

(3) C(O),

(4) C=N(R^6)

(5) oxígeno, y

(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) C(R^1), y

(3) N;

R^1 se selecciona del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) -$(CH_2)_n$-NR^7R^8,

(3) amidino,

(4) Alquiliminoil C_{1-4},

(5) alquil C_{1-10},

(6) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(7) fenil-$(CH_2)_n$-,

(8) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(9) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados de R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados de R^3 y oxo;

R^2 está seleccionado del grupo consistente en

(1) fenil,

(2) naftil, y

(3) heteroaril,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3;

cada R^3 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},

(2) fenil-$(CH_2)_n$-,

(3) naftil-$(CH_2)_n$-,

(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$
(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

Donde el fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^4 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(8) halógeno,

(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y C_{1-4} alcoxi, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, C_{1-4} alquil, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo al cual ellos van unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -NalquilC_{1-4};

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en of

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,

(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,

(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,

(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(16) -$(CH_2)_nCN$,

(17) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) -$(CH_2)_n$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con de uno a dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7- miembros que contienen un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) Alquiliminoil C1-4,
(4) C_{1-10} alquil,
(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},
(6) fenil-$(CH_2)_n$-,
(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y
(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_n C_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n C_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_n C(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_n C(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_n C(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_n C(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_n C(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,

(15) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_mCN$,
(17) $-(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) $-(CH_2)_m-S-R^5$,
(26) $-(CH_2)_n-S(O)-R^5$, y
(27) $-(CH_2)_n-S(O)_2-R^5$,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde los metileno (CH_2) en R^9 están insustituidos o sustituidos con de uno a dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que contienen un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2;
s es 1 ó 2;
n es 0, 1, 2, ó 3;
m es 1, 2, ó 3; y
p es 0, 1, ó 2.

En una materialización de los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI, R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-6}, cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-6}, fenil $-(CH_2)_{0-1}$, y $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$; donde el fenil está insustituido o sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo. En una clase de esta materialización, R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, y alquil C_{1-6}, y el alquil está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo. En otra clase de esta materialización, R^1 es $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$.

En una segunda materialización de los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI, R^2 es fenil o tienil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3. En una clase de esta materialización, R^2 es fenil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3.

En una tercera materialización de los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI, R^3 está seleccionado del grupo consistente en alquil C_{1-6}, fenil-$(CH_2)_n$-, heteroaril-$(CH_2)_n$-, heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$, cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$, halógeno, OR^5, -$(CH_2)_nN(R^5)_2$, -$(CH_2)_nCO_2R^5$, NO_2, y CF_3, donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metilen (CH_2) son tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo. En una clase de esta materialización, R^3 se selecciona del grupo consistente en C_{1-6} alquil, halógeno, y OR^5, donde alquil está insustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}.

En una cuarta materialización de los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI, R^4 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-6}, halógeno, OR^5, -$(CH_2)_nN(R^5)_2$, -$(CH_2)_nC{=}N$, -$(CH_2)_nNR^5SO_2R^5$, -$(CH_2)_nN(S(O)_2R^5)_2$, y -$(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$, donde el alquil, y el (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metilen (CH_2) se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo.

En una quinta materialización de los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI, R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) fenil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(7) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(8) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(10) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,

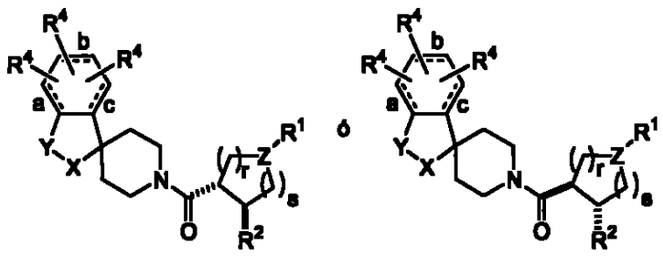
(11) -$(CH_2)_n$-OR^5,
(12) -$(CH_2)_n$$OC(O)R^5$,
(13) -$(CH_2)_n$$O$-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(14) -$(CH_2)_n$$CN$,
(15) -$(CH_2)_n$$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_n$$N(R^5)C(O)R^5$,
(17) -$(CH_2)_n$$N(C(O)R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_n$$N(R^5)C(O)OR^5$,
(19) -$(CH_2)_n$$N(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(20) alquil-$(CH_2)_n$$N(R^5)$-$S(O)_2$-$C_{1-8}$,
(21) -$(CH_2)_n$-S-R^5,
(22) -$(CH_2)_n$-$S(O)$-R^5, y
(23) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^6 está insustituido or sustituido con de uno a dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}, o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monicíclico de 3- a 7- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico es insustituido o sustituido en carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo.

En una sexta materialización de los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI, X e Y son independientemente seleccionados del grupo consistente en oxígeno, $C(R^6)_2$, $N(R^9)$, y C(O), o X e Y tomados juntos forman –C(R^6)=C(R^6)-. En una clase de esta materialización, X e Y están independientemente seleccionados del grupo consistente en $C(R^6)_2$, $N(R^9)$, y C(O), o X e Y tomados juntos forman –C(R^6)=C(R^6)-. En una subclase de esta clase, X es seleccionado del grupo consistente en $N(R^9)$, $C(R^6)_2$, y C(O), o X e Y tomados juntos forman –C(R^6)=C(R^6)-. En otra subclase de esta clase, Y es seleccionado del grupo consistente en $C(R^6)_2$, y $N(R^9)$, o X e Y tomados juntos forman –C(R^6)=C(R^6)-. En una séptima materialización de los compuestos de fórmula I y fórmula VI, Z es N. En una clase de esta materialización, Z es N y R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, amidino, alquiliminoil C1-4, alquil C_{1-10}, cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7}, fenil-$(CH_2)_n$-, naftil-$(CH_2)_n$-, y heteroaril-$(CH_2)_n$-.

En una octava materialización de los compuestos de fórmula I y fórmula VI, Z es CH. En una clase de esta materialización, Z es CH y R^1 es -$(CH_2)_n$-NR^7R^8.

En todavía otra materialización de los compuestos de la presente invención, se proveen compuestos de fórmula estructural IIa o IIb de la configuración estereoquímica indicada teniendo orientación *trans* el R^2 y los sustituyentes piperidincarbonil:



(IIa) (IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ella; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o son todos dobles enlaces;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

O uno de X e Y es $N(R^9)$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^9)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C{=}N(R^6)$

(5) oxígeno, y

(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, y

(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, amidino, alquiliminoil C1-4, alquil C_{1-6}, cicloalquil C_{5-6}, fenil $-(CH_2)_{0-1}$, heteroaril $-(CH_2)_{0-1}$, y $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$; donde fenil y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo;

R^2 es fenil o tienil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},

(2) fenil-$(CH_2)_n$-,

(3) naftil-$(CH_2)_n$-,

(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(7) halógeno,

(8) OR^5,

(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,

(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,

(12) NO_2,

(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$

(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,

(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,

(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,

(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(21) -$(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están unidos para formar un grupo ciclopropilo;

cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) -$(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) -$(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) -$(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) -$(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) -$(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nS(O)_pR^5$,

(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) es tomado junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y
(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) $-(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) $-(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_n-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_n-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_nCN$,
(17) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) $-(CH_2)_n-S-R^5$,
(26) $-(CH_2)_n-S(O)-R^5$, y
(27) $-(CH_2)_n-S(O)_2-R^5$,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquiera de los metilenos (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}, o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los cuales ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) alquiliminoil C1-4,
(4) C_{1-10} alquil,
(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},
(6) fenil-$(CH_2)_n$-,
(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y
(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_n C_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n C_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_n C(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_n C(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_n C(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_n C(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_n C(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_m CN$,
(17) -$(CH_2)_m N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_m N(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_m N(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_m N(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_m N(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_m N(R^5)C(O)(CH_2)_n N(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_m N(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_m N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) $-(CH_2)_m-S-R^5$,

(26) $-(CH_2)_n-S(O)-R^5$, y

(27) $-(CH_2)_n-S(O)_2-R^5$,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde algún metileno (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2;

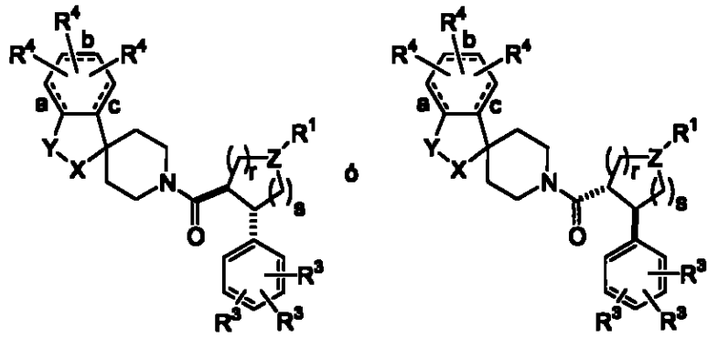
s es 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, ó 3;

m es 1, 2, ó 3; y

p es 0, 1, ó 2.

En todavía otra materialización de los compuestos de la presente invención, se provee con compuestos de fórmula estructural IIIa o IIIb de las configuraciones estereoquímicas indicadas que tienen una orientación *trans* de los sustituyentes fenil y piperidincarbonil:



(IIIa) ó (IIIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o todos enlaces dobles;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es $N(R^9)$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^9)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno, y

(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, y

(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-4}, fenil-$(CH_2)_{0-1}$-, y -$(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},

(2) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(3) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(4) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(6) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)_2$,
(10) -$(CH_2)_{0-1}$-C≡N,
(11) -$(CH_2)_{0-1}$-CO_2R^5,
(12) NO_2,
(13) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5S(O)_{1-2}R^5$,
(14) -$(CH_2)_{0-1}$-$S(O)_{1-2}N(R^5)_2$,
(15) -$(CH_2)_{0-1}$-$S(O)_{0-2}R^5$,
(16) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5C(O)$-,
(21) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_{0-1}$-$C(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(4) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(7) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)_2$,
(11) -$(CH_2)_{0-1}$-C≡N,
(12) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)OR^5$,
(13) -$(CH_2)_{0-1}$-$OC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5S(O)_{1-2}$-R^5,
(16) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(S(O)_{1-2}$-$R^5)_2$,
(17) -$(CH_2)_{0-1}$-$S(O)_{1-2}$-$N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_{0-1}$-$S(O)_{0-2}$-R^5,
(19) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)N(R^5)_2$,
(21) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5C(O)R^5$,
(22) -$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-$NR^5C(O)$-,
(24) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_{0-1}$-$C(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropil;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-, y
(8) bicicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7};

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, y donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un anillo de 4- a 8-miembros mono- o bicíclico que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(8) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_{0-1}C(O)(CH_2)_{0-1}$-$NR^7R^8$,
(13) -$(CH_2)_{0-1}$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_{0-1}$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_{0-1}$-O-$(CH_2)_{1-2}$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_{0-1}$-CN,
(17) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) -$(CH_2)_{0-1}$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_{0-1}$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_{0-1}$-$S(O)_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metilen(CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil, o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) amidino,

(3) alquiliminoil C1-4,

(4) alquil C_{1-10},

(5) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},

(6) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(7) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-, y

(8) heteroaril-(CH2)0-1-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo;

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},

(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,

(8) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)R^5,

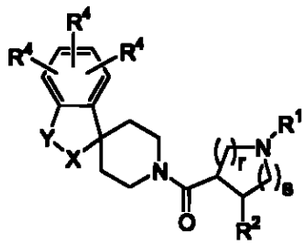
(9) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)OR^5$,
(10) $-(CH_2)_{0-1}-C(OH)R^5$,
(11) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)(CH_2)_{0-1}-N(R^5)_2$,
(12) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_{1-3}-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_{1-3}-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-2}-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_{1-3}-CN$,
(17) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_{1-3}-N(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_{1-3}-N(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_{1-3}$-$N(R^5)$-$S(O)$-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_{1-3}$ -$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) $-(CH_2)_{1-3}-S-R^5$,
(26) $-(CH_2)_{0-1}$ -$S(O)$-R^5, y
(27) $-(CH_2)_{0-1}$ -$S(O)_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metilene (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2; y

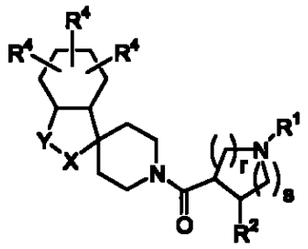
s es 1 ó 2.

En otra materialización de los compuestos de fórmula estructural I, se proveen compuestos de fórmula estructural IVa:



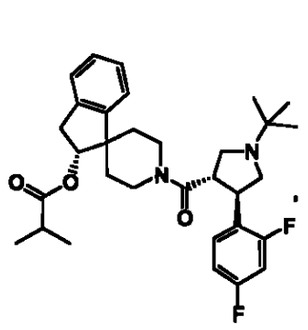
(IV)

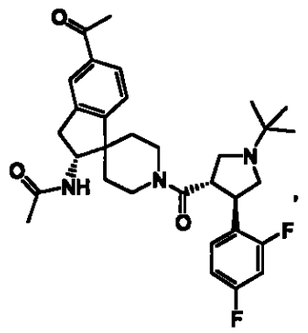
En todavía otra materialización de los compuestos de fórmula estructural I, se provee compuestos de fórmula estructural V:

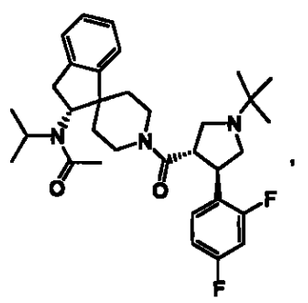


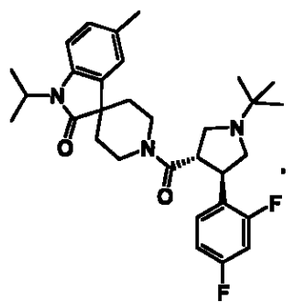
(V)

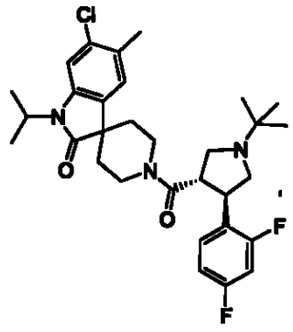
Ejemplos ilustrativos pero no limitativos de los compuestos de la presente invención que son útiles como agonistas del receptor de melanocortina-4 son los siguientes:

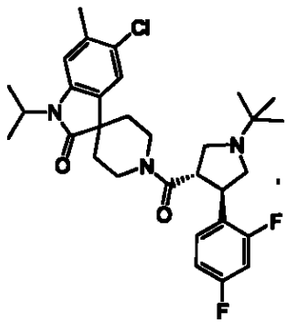


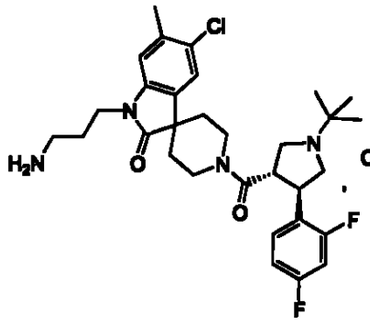


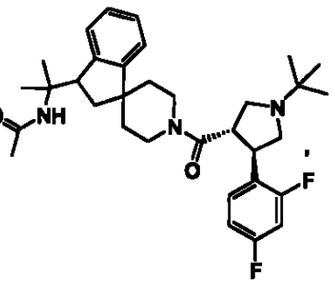


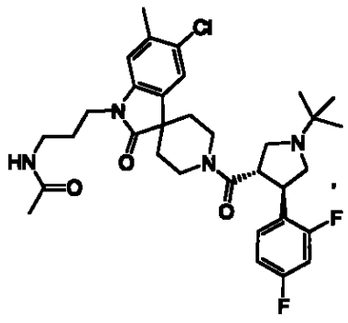


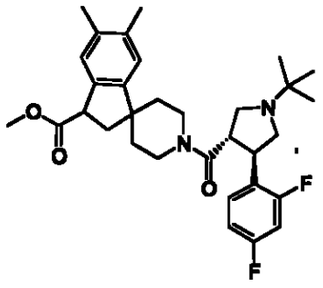


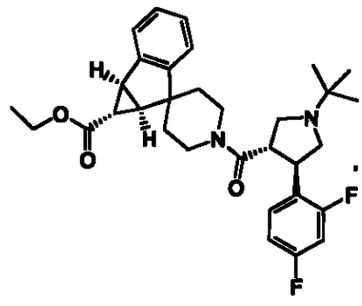


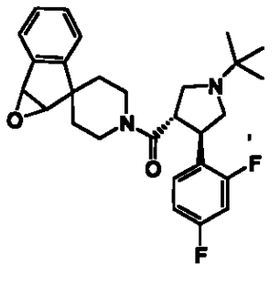


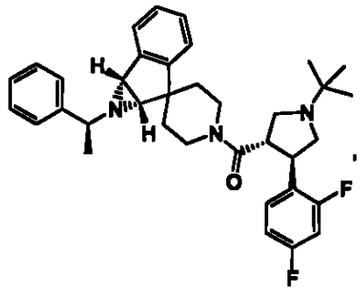


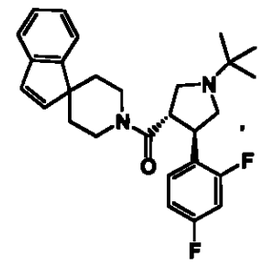


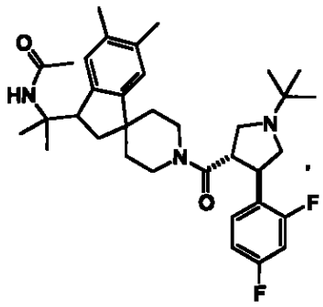


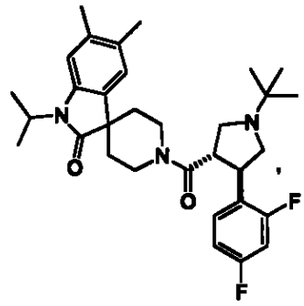


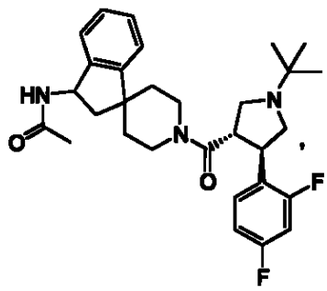


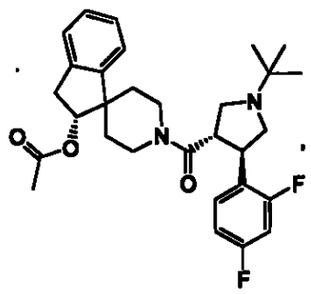


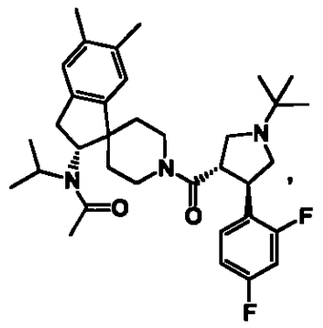


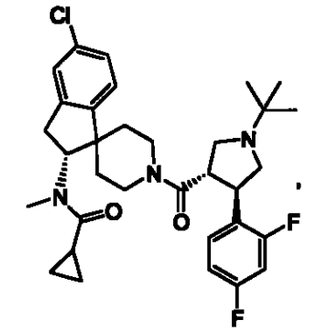


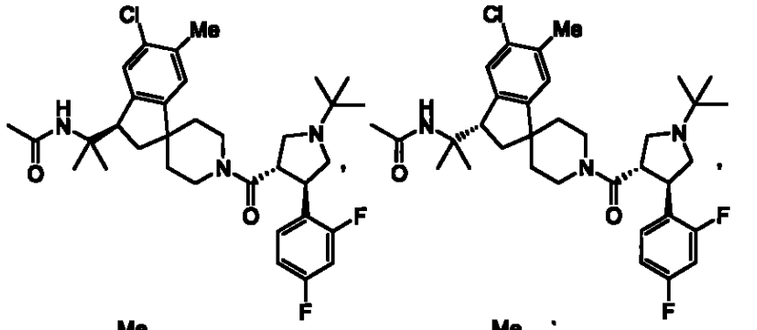


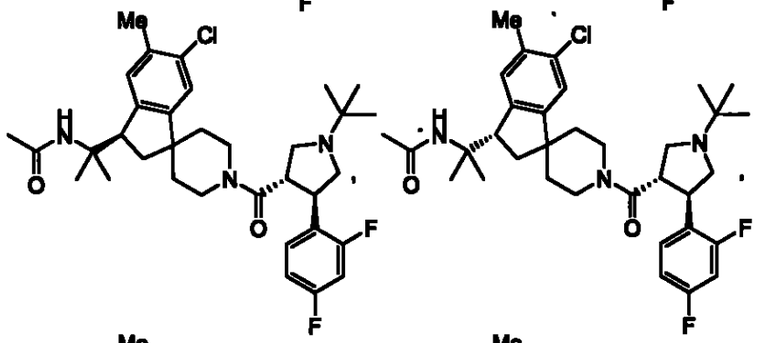


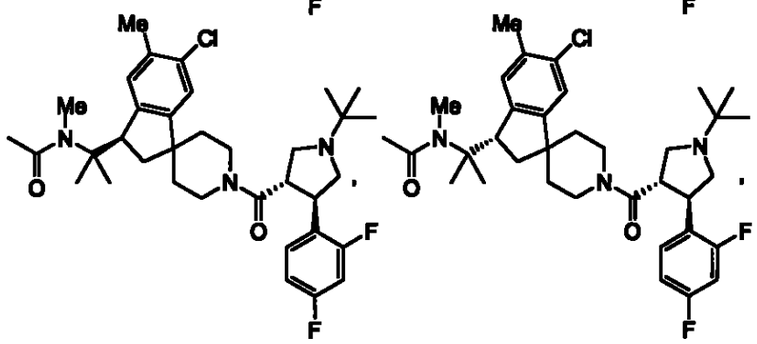


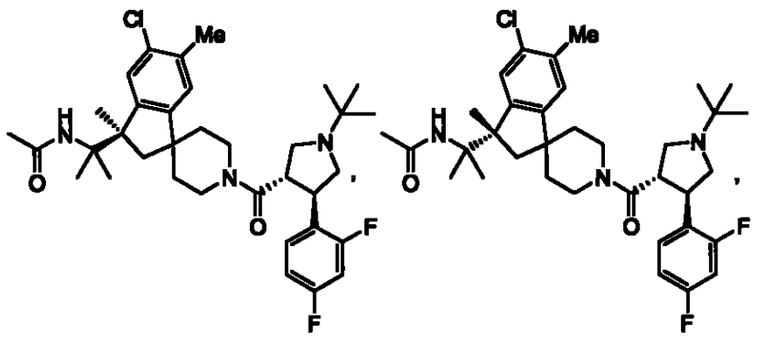




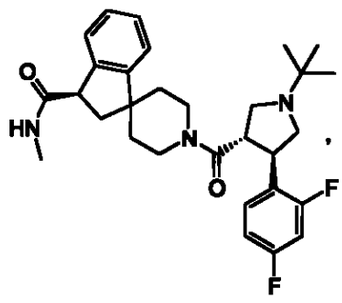
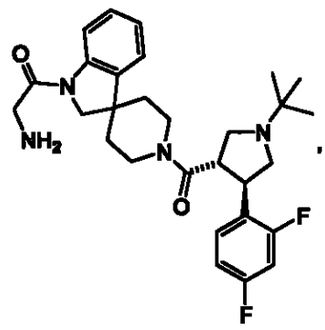
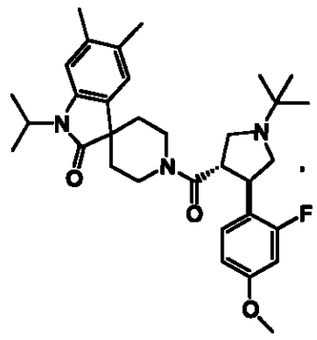
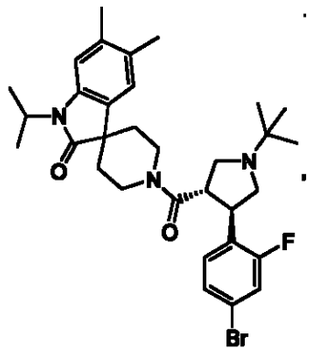
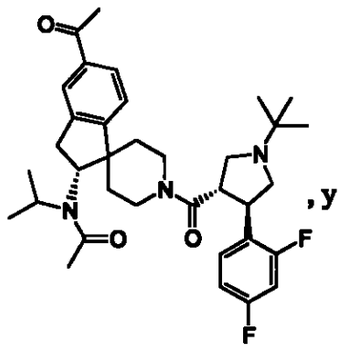
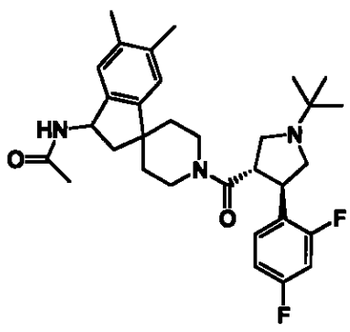






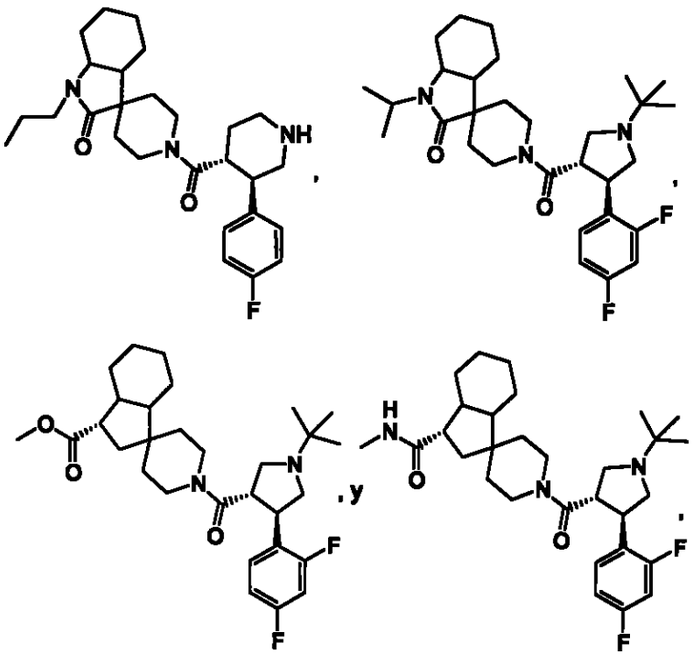


5

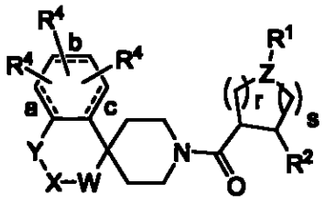
o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

Más ilustrativos de la presente invención son los compuestos seleccionados del grupo consistente en:



o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

La presente invención también se refiere a derivados de la espiropiperidina N-acilada útiles como agonistas receptores de la melanocortina, en particular, como agonistas selectivos de MC-4R. Los compuestos de la presente invención se describen mediante la fórmula estructural VI:



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o todos enlaces dobles;

W es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) C(O),

(2) $N(R^{10})$, y

(3) $C(R^{10})_2$;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C{=}N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es $N(R^9)$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) C(O),

(3) $C{=}N(R^6)$

(4) S(O), y

(5) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) oxígeno, y

(4) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, y

(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) $-(CH_2)_n-NR^7R^8$,

(3) amidino,

(4) Alquiliminoil C1-4,

(5) alquil C_{1-10},

(6) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(7) fenil-$(CH_2)_n$-,

(8) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(9) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

R^2 es seleccionado del grupo consistente en

(1) fenil,

(2) naftil, y

(3) heteroaril,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},

(2) fenil-$(CH_2)_n$-,

(3) naftil-$(CH_2)_n$-,

(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_n$-,

(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(7) halógeno,

(8) OR^5,

(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,

(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,

(12) NO_2,

(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$

(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,

(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,

(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,

(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,

(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,

(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,

(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,

(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(24) CF_3,

(25) CH_2CF_3,

(26) OCF_3, y

(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y C_{1-4} alcoxi, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos para formar un grupo ciclopropilo;

cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,

(28) CH_2CF_3,

(29) OCF_3, y

(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando se toman en el mismo grupo (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-8},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y(CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8-miembros que opcionalmente contienen un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(12) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_n-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_n-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_nCN$,
(17) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) $-(CH_2)_n-S-R^5$,
(26) $-(CH_2)_n-S(O)-R^5$, y
(27) $-(CH_2)_n-S(O)_2-R^5$,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) Alquiliminoil C1-4,
(4) alquil C_{1-10},
(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},
(6) fenil-$(CH_2)_n$-,
(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y
(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_m$CN,
(17) -$(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) -$(CH_2)_m$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y
(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil; o donde dos grupos R^9 junto

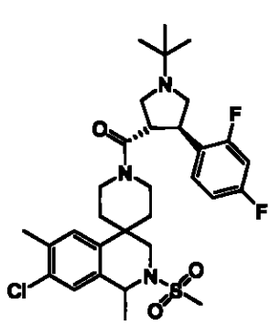
con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo consistente en

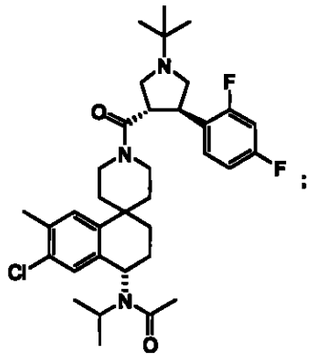
(1) hidrógeno,
(2) alquil-C_{1-6},
(3) alquil-$C(O)$-C_{1-6}, y
(4) alquil-$S(O)_2$-C_{1-6};

r es 1 ó 2;
s es 1 ó 2;
n es 0, 1, 2, ó 3;
m es 1, 2, ó 3; y
p es 0, 1, ó 2.

Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de los compuestos de la presente invención que son útiles como agonistas del receptor de melanocortina-4 son los siguientes:



, y



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

Los compuestos de fórmula estructural I y VI son efectivos como agonistas del receptor de melanocortina y son particularmente efectivos como agonistas de MC-4R. Por ello son útiles para el tratamiento y/o prevención de desórdenes responsables de la activación de MC-4R, tal como obesidad, diabetes así como disfunción sexual femenina y/o masculina, en particular, disfunción eréctil, y más en particular, disfunción eréctil masculina.

Otro aspecto de la presente invención proveé un método para el tratamiento o prevención de la obesidad o diabetes en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración a dicho

mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula estructural I o VI.

Otro aspecto de la presente invención proveé un método para el tratamiento o de prevención de la disfunción sexual femenina o masculina que incluye la disfunción eréctil la cual comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula estructural I o fórmula VI.

Otro aspecto de la presente invención proveé una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I o VI y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Todavía otro aspecto de la presente invención proveé un método para el tratamiento o prevención de la disfunción sexual masculina o femenina que incluye la disfunción eréctil, el cual comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula estructural I o fórmula VI en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente que es conocido de utilidad para el uso en el tratamiento de esas condiciones.

Todavía otro aspecto de la presente invención proveé un método para el tratamiento o prevención de la obesidad el cual comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula estructural I o fórmula VI en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente que es conocido de utilidad para el uso en el tratamiento de esa condición.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o fórmula VI para la fabricación de un elemento útil para el tratamiento o prevención, o supresión de una enfermedad mediada por un receptor de melanocortina-4 en un mamífero con necesidad de ello.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o fórmula VI para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento o prevención, o supresión de una enfermedad mediada por un receptor de melanocortina-4, donde la enfermedad se selecciona del grupo consistente en obesidad, diabetes, disfunción sexual masculina y disfunción sexual femenina en un mamífero con necesidad de ello.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o fórmula VI para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento o prevención, o supresión de la disfunción eréctil masculina en un mamífero con necesidad de ello.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente seleccionado del grupo consistente en un sintetizador de insulina, un mimético de la insulina, una sulfonilurea, un inhibidor α-glucosidasa, un inhibidor de la reductada HMG-CoA, un agente serotonérgico, un agonista β3-adrenoreceptor, un antagonista neuropeptido Y1, un agonista neuropeptido Y2, un antagonista neuropeptido Y5, un

inhibidor de la lipasa pancreatica, un antagonista receptor canabinoide CB_1 o agonista inversa, un antagonista del receptor de la hormona concentradora de la melanina, un receptor agonista bombesina subtipo 3, y un antagonista receptor ghrelin, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento, control, o prevención de la diabetes u obesidad en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o fórmula VI, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de ellas, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente seleccionado del grupo consistente en un sintetizador de insulina, un mimético de la insulina, una sulfonilurea, un inhibidor α-glucosidasa, un inhibidor de la reductada HMG-CoA, un agente serotonérgico, un agonista β3-adrenoreceptor, un antagonista neuropeptido Y1, un agonista neuropeptido Y2, un antagonista neuropeptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreatica, un antagonista receptor canabinoide CB_1 o agonista inversa, un antagonista del receptor de la hormona de concentración de la melanina, un receptor agonista bombesina subtipo 3, y un antagonista receptor ghrelin, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de ellas, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes u obesidad el cual comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o fórmula VI y una cantidad efectiva de el agente, junto o separadamente.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente seleccionado del grupo consistente en: un inhibidor fosfodiesterasa selectivo tipo V GMP-cíclico, un antagonista del receptor α_2-adrenérgico, y un agente dopaminérgico, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento, control, o prevención de la disfunción eréctil en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o fórmula VI, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de ellas; y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente seleccionado del grupo consistente en un inhibidor fosfodiesterasa selectivo tipo V GMP-cíclico, un antagonista del receptor α_2-adrenérgico, y un agente dopaminérgico, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de ellas; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la disfunción eréctil el cual comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o fórmula VI y una cantidad efectiva del agente, junto o separadamente.

Los compuestos agonistas del receptor de melanocortina pueden presentarse en un kit. Tal kit típicamente contiene un compuesto activo en forma de dosis para administración. Una forma de dosis contiene una cantidad suficiente de un compuesto activo tal que el efecto benéfico puede ser obtenido

triazolopirimidina, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

cuando se le administra al paciente durante intervalos regulares, tal como de 1 a seis veces al día, durante el curso de 1 o más días. Preferentemente, un kit contiene instrucciones que indican el uso de la forma de dosis para la reducción de peso (*ej.*, para tratar lat obesidad o el sobrepeso) o la disfunción sexual, y la cantidad de dosis que es tomada en un periodo específico de tiempo

En esta solicitud, los siguientes términos indican lo siguiente:

El término "alquil", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc", tal como alcoxi, alcanoil, significa cadenas de carbono de la longitud designada la cual puede estar en una configuración lineal o ramificada, o combinaciones de ellas. El término alquil también incluye grupos metileno los cuales se designan aquí como (CH_2). Los ejemplos de grupos alquil incluyen metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, tert-butil, n-pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 1,2-dimetilpropil, 1,1-dimetilpropil, 2,2-dimetilpropil, n-hexil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 3-etilbutil, 1,1-dimetil butil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetil butil, n-heptil, 1-metilhexil, 2-metilhexil, 3-metilhexil, 4-metilhexil, 5-metilhexil, 1-etilpentil, 2-etilpentil, 3-etilpentil, 4-etilpentil, 1-propilbutil, 2-propilbutil, 3-propilbutil, 1,1-dimetilpentil, 1,2-dimetilpentil, 1,3-dimetilpentil, 1,4-dimetilpentil, 2,2-dimetilpentil, 2,3-dimetilpentil. 2,4-dimetilpentil, 3,3-dimetilpentil, 3,4-dimetilpentil, 4,4-dimetilpentil, 1-metil-1-etilbutil, 1-metil-2-etilbutil, 2-metil-2-etilbutil, 1-etil-2-metilbutil, 1-etil-3-metilbutil, 1,1-dietilpropil, n-octil, n-nonil, y similares.

El término "halógeno" se pretende que incluya los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "Alquiliminoil C1-4" significa C_{1-3}alquilC(=NH)-.

El término "aril" incluye fenil y naftil.

El término "heteroaril" incluye anillos aromáticos mono- y bicíclicos que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de ellos, pero no limitativos, piridinil, furil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, triazolil, triazinil, tetrazolil, tiadiazolil, imidazolil, isoxazolil, isotiazolil, oxadiazolil, pirazolil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, quinolil, isoquinolil, benzimidazolil, benzofuril, benzotienil, indolil, benztiazolil, benzoxazolil, y similares. En una materialización de la presente invención, el heteroaril se selecciona del grupo consistente en piridinil, furil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, triazolil, triazinil, tetrazolil, tiadiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, oxatiazolil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, quinolil, isoquinolil, benzimidazolil, benzofuril, benzotienil, indolil, benztiazolil, y benzoxazolil.

Los anillos bicíclicos heteroaromáticos incluyen, pero no están limitados a, benzotiadiazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzisoxazol, benzotiazol, quinolina, quinazolina, benzotriazol, benzoxazol, isoquinolina, purina, furopiridina, tienopiridina, benzisodiazol, triazolopirimidina, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

El término "cicloalquil" incluye anillos mono- o bicíclicos no-aromáticos que contienen sólo átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquil incluyen, pero no están limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil.

El término "heterocicloalquil" se pretende que incluya heterociclos aromáticos contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. La substitución en el anillo heterocicloalquil incluye la sustitución en los átomos de carbono y/o nitrógeno del anillo heterocicloalquilo. Ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero no están limitados a, azetidina, piperidina, morfolina, tiamorfolina, pirrolidina, imidazolidina, tetrahidrofurano, piperazina, 1-tia-4-aza-ciclohexano.

Ciertos de los terminos arriba mencionados pueden aparecer más de una vez en la fórmula de arriba y cada vez que aparece cada término se definirá independientemente de los otros, por ejemplo, NR^4R^4 puede representar NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_3$, y parecidos.

El término "sujeto" significa un mamífero. Una materialización del término "mamífero" es un "humano," dicho humano puede ser tanto hombre como mujer. Los presentes compuestos son también útiles para tratar o prevenir la obesidad y los desórdenes relacionados con la obesida en gatos y perros. Como tal el término "mamífero" incluye animales de compañía como gatos y perros.

El término "mamífero con necesidad de ello" se refiere a un mamífero el cual está en necesidad de tratamiento o profilaxis, determinado por un investigador, veterinario, doctor u otro clínico.

El término "composición", como composición farmacéutica, se entiende que abarca un producto que comprende el ingrediente (s) activo (s), y el ingrediente(s) inerte que lleva el transportador, así como el producto resultante, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Por un receptor melanocortina "agonista" se entiende una sustancia endogena o medicamentosa o un compuesto que puede interactuar con el receptor de melanocortina e iniciar una respuesta farmacológica característica del receptor de melanocortina. Por un receptor de melanocortina "antagonista" se entiende un medicamento o compuesto que se opone a la respuesta asociada al receptor de melanocortina que se induce normalmente por otro agente bioactivo. Las propiedades "agonísticas" de los compuestos de la presente invención se miden en función de los ensayos descritos abajo. El ensayo funcional describe un agonista del receptor de melanocortina de un antagonista del receptor de melanocortina.

Por "afinidad de unión" se entiende la posibilidad de un compuesto/medicamento de unirse a una diana biológica, en el presente documento, la abilidad de un compuesto de fórmula estructural I o

fórmula VI de unirse a un receptor de melanocortina. Las afinidades de union de los compuestos de la presente invención se midieron en un ensayo de unión descrito debajo y fueron expresados como IC_{50}'s.

"Eficacia" describe la intensidad relativa con la que los agonistas varían en la respuesta que ellos producen incluso cuando ellos ocupan el mismo número de receptores y con la misma afinidad. La eficacia es la propiedad que permite a los medicamentos producir la respuesta. Las propiedades de los compuestos/medicamentos puede ser categorizada en dos grupos, estos que causan la asociación con el receptor (afinidad de unión) y estos que producen un estímulo (eficacia). El término "eficacia" se utiliza para caracterizar el nivel de máxima respuesta inducida por los agonistas. No todos los agonistas de un receptor son capaces de inducir idénticos niveles de respuesta máxima. La respuesta máxima depende de la eficacia de acoplamiento al receptor, que es, entre la cascada de los eventos, desde la unión del medicamento al receptor, el que conduce al efecto biológico deseado.

Las actividades funcionales expresadas como EC_{50}'s y la "eficacia agonista" para los compuestos de la presente invención a una concentración particular fueron medidos en ensayos funcionales descritos abajo.

Isómeros ópticos – Diastereomeros – Isómeros geométricos – Tautómeros

Los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI contienen uno o más centros asimétricos y pueden aparecer como racematos y mezclas racémicoas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas, y diastereomeros individuales. La presente invención se entiende que comprende todas las formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI.

Alguno de los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos, y al menos que se especifique otra cosa, se entiende que incluyen los isómeros geométricos E y Z. Por ejemplo, el sustituyente R^6 =N-OR^5 incluyen ambos isómeros geométricos:



Algunos de los compuestos descritos aquí pueden existir como tautómeros tal como los tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como sus mezclas se encuentran abarcados en los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI.

Los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI pueden ser separados en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccional entre un solvente adecuado, por ejemplo metanol o etil acetato o una mezcla de ellos, o vía cromatografía quiral utilizando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede ser determinada por cristalografía de rayos X o por la cristalización de los productos o los intermediarios los cuales son

derivatizados, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de fórmula general I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, V y VI puede ser obtenida mediante síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas entre bases o ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas e inorgánicas y ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen de aluminio, amonio, cálcico, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, de manganeso, de potasio, de sodio, de zinc, y parecidas, Particularmente preferidas son las de amonio, calcio, litio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituida, incluyendo las aminas sustituidas naturalmente, las aminas cíclicas, y las resinas de intercambio ionico básicas, tal como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden ser preparadas de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hidrobrómico, hidroclórico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, malónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propionico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, y similares. Particularmente son preferidos, cítrico, fumárico, hidrobrómico, hidroclórico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y ácido tartárico.

Se entenderá que como se usa aquí, las referencias a los compuestos de fórmula I y fórmula VI también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, tal como las sales hidrocloricas.

Utilidad

Los compuestos de fórmula I y fórmula VI son agonistas del receptor de melanocortina y como tales son útiles en el tratamiento, control o prevención de las enfermedades, desórdenes o condiciones responsables de la activación de uno o más de los receptores de la melanocortina que incluyen pero no están limitados a, MC-1, MC-2, MC-3, MC-4, o MC-5. Tales enfermedades, desórdenes o condiciones incluyen, pero no están limitadas a, obesidad (mediante la reducción del apetito, incremento del ratio

metabólico, reducción de la ingesta de alimentos, o reducción del ansia de carbohidratos), diabetes mellitus (mediante la mejora de la tolerancia a la glucosa, decrecimiento de la resistencia a la insulina), hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, piedras en la vejiga, apnea, depresión, anxiedad, compulsión, neurosis, insomnio/desórdenes de sueño, abuso de substancias, dolor, disfunción sexual femenina y masculina (incluyendo impotencia, pérdida del líbido y disfunción eréctil), fiebre, inflamación, immunomodulación, artritis reumatoide, manchas en la piel, acné y hoyitos desórdenes de la piel, mejora de la memoria del conocimiento y neuroprotector incluyendo tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Alguno de los compuestos que se abarcan con la formula I y la formula VI se muestran con alta afinidad selectiva para el receptor de la melanocortina-4 (MC-4R) en relación con MC-1R, MC-2R, MC-3R, y MC-5R, lo cual lo hace especialmente útil en la prevención y tratamiento de la obesidad, así como disfunción sexual femenina y/o masculina, incluyendo la disfunción eréctil.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de los desórdenes asociados con la ingesta excesiva de alimentos, tal como obesidad y desórdenes asociados. La obesidad puede ser debida a cualquier causa, tanto genética como ambiental.

Los desórdenes relacionados con la obesidad están asociados con, causados por, o son resultado de la obesidad. Ejemplos de desórdenes relacionados con la obesidad incluyen, comer demasiado, borrachera de comida, y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones de insulina en plasma elevadas y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cancer endometrial, de pulmón, de próstata y de colon, osteoartritis, apnea obstructiva, colelitiasis, piedras en la vejiga, enfermedad del corazón, ritmos anomarles del corazón y arritmias de corazón, infarto de miocardio, fallo de corazón congestivo, enfermedad coronaria, muerte súbita, fallo de corazón, enfermedad de ovario policístico, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos con deficiencia de GH, estatura corta, síndrome de Turner, y otras condiciones patológicas que muestra que reduce la actividad metabólica o un decrecimiento en la resistencia al gasto de energía como porcentaje total de masa libre de grasas, ej. niños con leucemia limfobástica aguda. Más ejemplos de desórdenes relacionados con la obesidad son el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, disfunciones sexuales y reproductivas, tales como infertilidad hipogonadismo en hombres e hirsutismo en mujeres, desórdenes en la movilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastro-esofageal relacionado con la obesidad, desórdenes respiratorios, tal como síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome Pickwickian), desórdenes cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricaemia, dolor de la parte baja de la espalda, enfermedades de la vejiga, cancer de hígado y gota. Las composiciones de la presente invención son también útiles para reducir el riesgo de efectos secundarios de la obesidad, tal como reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

El término "síndrome metabólico", también conocido como síndrome X, se define en el tercer artículo del Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional de Colesterol en Detección,

Evaluación y Tratamiento de Colesterol alto en sangre en Adultos (ATP-III). E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356-359. Ciertamente, una persona se define como que tiene un síndrome metabólico si la persona tiene tres o más de los siguientes síntomas: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, bajos HDL colesterol, presión sanguínea alta, y alta glucosa en plasma. El criterio para estos está definida en ATP-III.

El término "diabetes," como se utiliza aquí, incluye tanto diabetes mellitus dependiente de insulina (ej., IDDM, también conocido como diabetes tipo I) y la diabetes mellitus no-insulina-dependiente (ej., NIDDM, también conocido como diabetes Tipo II). La diabetes Tipo I, o diabetes insulina-dependiente, es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona la cual regula la utilización de la glucosa. La diabetes Tipo II, o la diabetes insulina-independiente (ej. diabetes mellitus no-insulina-dependiente), normalmente ocurre como normal, o incluso con niveles elevados de insulina y parece ser el resultado de la inabilidad de los tejidos a responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de los diabéticos de Tipo II son también obesos. Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento ambas diabetes Tipo I y Tipo II. Las composiciones son especialmente efectivas para el tratamiento de la diabetes Tipo II. Los compuestos o combinaciónes de la presente invención son también útiles para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus gestacional.

El tratamiento de la diabetes mellitus se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar la diabetes. Un resultado del tratamiento puede ser el decrecimiento del nivel de glucosa en un sujeto con niveles de glucosa elevados. Otro resultado del tratamiento puede ser la mejora del control glicémico. Otro resultado del tratamiento puede ser el decrecimiento de los niveles de insulina en un sujeto con niveles de insulina elevada. Otro resultado del tratamiento puede ser el decrecimiento de los triglicéridos en plasma en un sujeto con triglicéridos en plasma elevados. Otro resultado del tratamiento puede ser la bajada del colesterol LDL en un sujeto con niveles altos del colesterol LDL. Otro resultado del tratamiento puede ser el incremento del colesterol HDL en un sujeto con niveles bajos de HDL. Otro resultado puede ser el decrecimiento en el ratio de LDL/HDL en un sujeto con necesidad de ello. Otro resultado del tratamiento puede ser el incremento en la sensibilidad a la insulina. Otro resultado del tratamiento puede ser la mejora de la tolerancia a la glucosa en un sujeto con intolerancia a la glucosa. Otro resultado del tratamiento puede ser el decrecimiento de la resistencia a la insulina en un sujeto con incremento de la resistencia a la insulina o elevados niveles de insulina. Otro resultado puede ser el decrecimiento de triglicéridos en un sujeto con los triglicéridos elevados. Todavía otro resultado puede ser la mejora del colesterol, no-HDL colesterol, triglicéridos, colesterol HDL u otros perfiles analíticos de lípidos.

La prevención de la diabetes mellitus se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para prevenir la aparición de la diabetes en un mamífero con riesgo de ello.

La "Obesidad" es una enfermedad en la que hay un exceso de grasa corporal. La definición operacional de obesidad está basada en el índice de Masa Corporal (BMI, en inglés Body Mass Index), el cual es calculado como el peso corporal entre la altura en metros cuadrados (kg/m^2). La "Obesidad" se refiere a una condición mediante la cual un sujeto, de otra manera saludable, tienen un índice de Masa Corporal (BMI) mayor que o igual a 30 kg/m^2, o una condición mediante la cual un sujeto con al menos una comorbilidad tiene un BMI mayor que o igual a 27 kg/m^2. Un "sujeto obeso" es un sujeto que de otra manera sería saludable con un Índice de Masa Corporal (BMI) mayor que o igual a 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un BMI mayor que o igual a 27 kg/m^2. Un "sujeto con riesgo de obesidad" es un sujeto que de otra manera estaría saludable con un BMI de 25 kg/m^2 o menor que 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una comorbilidad con un BMI de 25 kg/m^2 o menor que 27 kg/m^2.

Los riesgos asociados que se incrementan con la obesidad ocurren con valores más bajos del índice de Masa Corporal (BMI) en Asia. En los países asiaticos, incluido Japón, la "obesidad" se refiere a una enfermedad mediante la cual un sujeto con al menos una obesidad-inducida o una obesidad-relacionada con la co-morbilidad, que requiere reducción de peso o que podría mejorar por reducción de peso, tiene un BMI mayor que o igual a 25 kg/m^2. En los países asiáticos, incluyendo Japón, un "sujeto obeso" se refiere a un sujeto con al menos una obesidad-inducida o una obesidad-relacionada con co-morbilidad que requiere reducción de peso o que podría mejorar mediante reducción de peso, con un BMI mayor que o igual a 25 kg/m^2. En el Pacífico asiático, un "sujeto con riesgo de obesidad" es un sujeto con un BMI de más de 23 kg/m^2 y menos que 25 kg/m^2.

Como se utiliza aquí, el término "obesidad" abarca todas las siguientes definiciones de obesidad.

Obesidad-inducida o obesidad-relacionada con co-morbilidades que incluyen, pero no están limitadas a, diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente - tipo II (2), tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada, síndrome de la resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hiperuricoacidemia, gota, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de la apnea de sueño, síndrome Pickwickian, hígado graso; infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, desórdenes ortopédicos, deformaciones artríticas, lumbodinia, desarreglo menstrual, e infertilidad. En particular, las co-morbidilidades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, diabetes mellitus, y otras condicones relacionadas con la obesidad.

El tratamiento de la obesidad y los desórdenes relacionados se refiere a la administración de los compuestos o combinaciones de ellos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Un resultado del tratamiento puede ser reducir el peso corporal de un sujeto obeso en relación con el peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos o combinaciones de ellos de la presente invención. Otro resultado del tratamiento puede ser la prevención de la recuperación de peso corporal previo como resultado de una dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otro resultado del tratamiento puede ser el decrecimiento de la aparición de y/o de la severidad de las

enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede resultar en una reducción de la ingesta de comida o calorías por el sujeto, incluyendo una reducción en la ingesta de la comida en general, o una reducción de la ingesta de componentes específicos de la dieta tal como carbohidratos o grasas; y/o la inhibición de la absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción del ratio metabólico; y la reducción del peso en sujetos con necesidad de ello. El tratamiento puede también resultar en alteraciones del ratio metabólico, en adición a la inhibición de la reducción del ratio metabólico; y/o en la minimización de la resistencia metabólica que normalmente resulta de la pérdida de peso.

La prevención de la obesidad y los desórdenes relacionados con la obesidad se refiere a la administración de los compuestos o combinaciones de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto con riesgo de obesidad. Un resultado de la prevención puede ser reducir el peso corporal de un sujeto con riesgo de obesidad en relación con el peso corporal de un sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos o combinaciones de la presente invención. Otro resultado de la prevención puede ser la prevención de la recuperación del peso corporal previo a la perdida del mismo como resultado de una dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otro resultado de la prevención puede ser la prevención de la obesidad antes de que ocurra si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto con riesgo de obesidad. Otro resultado de la prevención puede ser el decrecimiento de la aparición y/o severidad de los desórdenes relacionados con la obesidad si el tratamiento es administrado antes de la aparición de la obesidad en un sujeto con riesgo de obesidad. Más allá, si el tratamiento se comienza en sujetos ya obesos, tal tratmiento puede prevenir la aparición, progresión o severidad de los desórdenes relacionados con la obesidad, tal como, pero no limitados a, arteriosclerosis, diabetes Tipo II, enfermedad policística de ovarios, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, desórdenes dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y colelitiasis.

"La disfunción sexual masculina" incluye impotencia, pérdida de líbido, y disfunción eréctil.

La "Disfunción eréctil" es un desorden que envuelve el fallo en un mamífero masculino de desarrollar la erección, eyacular, o ambas. Los síntomas de la disfunción eréctil incluye una inhabilidad para el desarrollo o para mantener una erección, fallo en la eyaculación, eyaculación precoz, o inhabilidad para el desarrollo del orgasmo. Un incremento en la disfunción eréctil y en la disfunción sexual puede tener numerosas causas subyacentes, incluyendo pero no estando limitadas a (1) edad, (b) una subyacente disfunción física, tal como un trauma, una operación, una enfermedad vascular periférica, y (3) efectos secundarios de un tratamiento médico, depresión y otros desórdenes del CNS.

El tratamiento de la disfunción sexual masculina se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar la impotencia y/o la pérdida de líbido, y/o la disfunción eréctil en un mamífero masculino con necesidad de ello. Un resultado del tratamiento puede ser una reducción de la impotencia. Otro resultado del tratamiento puede ser un incremento en el líbido. Todavía

otro resultado del tratamiento puede ser un decrecimiento en la magnitud o frecuencia de la disfunción eréctil.

El tratamiento de la disfunción sexual masculina se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar uno o más de los síntomas de la disfunción sexual masculina en un mamífero con necesidad de ello. Un resultado del tratamiento puede ser el incremento de la abilidad para desarrollar una erección. Otro resultado del tratamiento puede ser el incremento de la abilidad para mantener una erección. Otro resultado del tratamiento puede ser una reducción en el fallo eyaculatorio. Otro resultado del tratamiento puede ser una diaminución de la eyaculación precoz. Todavía otro resultado del tratamiento puede ser el incremento en la abilidad para desarrollar un orgasmo.

La prevención de la disfunción sexual masculina y la disfunción eréctil masculina se refiere a la administración de los compuestos o combinaciones de la presente invención para prevenir los síntomas de la disfunción sexual y de la disfunción eréctil en un mamífero masculino con riesgo de ello.

La "Disfunción sexual femenina" puede ser vista como el resultado entre múltiples componentes incluyendo disfunción en el deseo sexual, excitación sexual, receptividad sexual, y orgasmo relacionados con problemas en el clítoris, vagina, glándulas periuretrales, y otros puntos desencadenantes de la fumción sexual. En particular, las modificaciones anatómicas y funcionales de tales puntos desencadenantes pueden disminuir el potencial orgásmico en pacientes con un cáncer de pecho y cáncer ginecológico. El tratamiento de la disfunción sexual femenina con un agonista del receptor de MC-4 puede resultar en la mejora del flujo sanguíneo, una mejora en la lubricación, una mejora en las sensaciones, una faciliad para llegar al orgasmo, una reducción de los tiempos entre orgasmos, una mejora en la excitación y en el deseo. En un sentido amplio, " la "disfunción sexual femenina" incorpora dolor sexual, dolores de parto prematuros, y dismenorrea.

Los términos "administración de" y o "administración" de un compuesto debería ser entendido como que se da un compuesto de la invención o un promedicamento de un compuesto de la invención a un sujeto con necesidad del tratamiento.

La administración de los compuestos de la presente invención en orden a practicar los presentes métodos de terapia se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto a un sujeto con necesidad de tal tratamiento o profilaxis. La necesidad para una administración profiláctica de los métodos de la presente invención se determina vía el uso de los factores de riesgo conocidos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza aquí significa la cantidad de compuesto activo que desarrollaría la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto, mamífero o humano que esta siendo seguido por el investigador, veterinario, doctor u otro clínico, lo cual incluye el alivio de los síntomas de los desórdenes que están siendo tratados. Los métodos novedosos de tratamiento de esta invención son para desórdenes conocidos por los expertos en la materia.

El término "cantidad profilácticamente efectiva" como se utiliza aquí significa la cantidad de compuesto activo que puede puede desarrollar la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto, mamífero o humano que esta siendo seguido por el investigador, veterinario, doctor u otro clínico, para prevenir la aparición de desórdenes en sujetos con riesgo de obesidad o de desórdenes.

La cantidad terapéutica o profiláctica efectiva, o la dosis, de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el responsable del caso, pero depende de factores como la enfermedad exacta que está siendo tratada, la severidad de la enfermedad y otras enfermedades o condiciones que sufra el paciente, la elección de la ruta de administración, otros medicamentos y tratamientos los cuales el paciente pueda requerir concomitantemente, y otros factores a juicio del profesional.

Administración y rangos de dosis

Cualquier ruta adecuada para la administración puede ser empleada, para proveer a un mamífero, especialmente a un humano con la cantidad efectiva de dosis de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden ser empleadas, las rutas, oral, rectal, topica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosis incluyen tabletas, píldoras, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares. Preferentemente son administrados los compuestos de Fórmula I y Fórmula VI oralmente y tópicamente.

La dosis efectiva de un ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administación, la condición que es tratada y la severidad de la condición que es tratada. Tal dosis puede ser determinada por una persona experta.

Cuando se trata la obesidad, en conjución con la diabetes y/o hiperglicemia, o sola, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención son administrados en una dosis diaria de entre alrededor de 0.001 milligramos a alrededor 100 milligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente dado en una dosis individual o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis total diaria será generalmente entre alrededor de 0.07 milligramos y alrededor de 3500 milligramos. Este regimen de dosis puede ser ajustado para dar una respuesta terapéutica adecuada.

Cuando se trata la diabetes mellitus y/o la hiperglicemia, así como otras enfermedades o desórdenes para los cuales los compuestos de fórmula I y fórmula VI son útiles, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención son administrados en una dosis diaria de alrededor de 0.001 milligramos a alrededor de 100 miligramos por kilogramo de peso corporal animal, preferentemente dado en una dosis sencilla o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis total diaria será generalmente entre alrededor de 0.07 milligramos y alrededor de 350 milligramos. Este regimen de dosis puede ser ajustado para dar una respuesta terapéutica adecuada.

Para el tratamiento de la disfunción sexual los compuestos de la presente invención son dados en un rango de dosis de 0.001 milligramo a alrededor de 100 milligramos por kilogramo de peso corporal, preferentemente en dosis única, oralmente o en espray nasal.

En estos casos donde se emplea una dosis oral, el rango de dosis adecuado por día es, por ejemplo entre alrededor de 0.01 mg a alrededor de 1500 mg de un compuesto de Fórmula I o Fórmula VI por día, preferentemente entre alrededor de 0.1 mg a alrededor de 10 mg por día. Para la administración oral, las composiciones son preferentemente provistas en la forma de tabletas que contienen entre 0.01 y 1,000 mg, preferentemente 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750, 1000, 1250 ó 1500 miligramos de principio activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente a ser tratado.

Para el uso donde una composición intranasal es administrada se emplea, formulaciones intranasales para la administración intranasal que comprende 0.001-10% por peso de solución o suspensiones de los compuestos de Fórmula I o Fórmula VI en una formulación intranasal aceptable para ser utilizada.

Para el uso de una composición para una administración intravenosa se emplea, un rango de dosis adecuado que está entre alrededor de 0.001 mg a alrededor de 100 mg (preferentemente entre 0.01 mg a alrededor de 50 mg, más preferentemente 0.1 mg a 10 mg) de un compuesto de Fórmula I o Fórmula VI por kg de peso corporal por día. Este regimen de dosis puede ser ajustado apra dar la respuesta terapéutica óptima. En algún caso puede ser necesario utilizar dosis fuera de estos límites.

Para el tratamiento de enfermedades del ojo, las preparaciones oftálmicas para la administración ocular comprenden soluciones o suspensiones del 0.001-1% en peso de los compuestos de Fórmula I o Fórmula VI en una formulación oftálmica aceptable.

La magnitud de dosis profiláctica o terapéutica de los compuestos de la presente invención será por supuesto, variada dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que es tratada y la severidad de la condición que es tratada. Será variada de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta de cada paciente individual. Tales dosis pueden ser determinadas por una persona experta en la materia.

Terapia de Combinación

Compuestos de Fórmula I y Fórmula VI pueden ser utilizados en combinación con otros medicamentos que son utilizados en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o condiciones para las cuales los compuestos de Fórmula I y Fórmula VI son útiles. Tales otros medicamentos pueden ser administrados, por una ruta y en una cantidad comunmente utilizada, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I o Fórmula VI. Cuando un compuesto de Fórmula I o Fórmula VI es utilizado simultáneamente con uno o más medicamentos, una composición farmacéutica contiene otros medicamentos además del compuesto preferido de Fórmula I o

Fórmula VI . De esta forma, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen éstas que también contienen un ingrediente activo o más, además del compuesto de Fórmula I o Fórmula VI.

Ejemplos de otros ingredientes que pueden ser combinados con compuesto de Fórmula I o Fórmula VI para el tratamiento o prevención de la obesidad y/o diabetes, tanto si se administra separadamente o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no están limitadas a:

(a) sensibilizadores de insulina incluyendo (i) antagonistas PPARγ tales como glitazonas (ej. ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; tularik; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD), GW-0207, LG-100641, y LY-300512, y similares), y compuestos descritos en WO97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, y 97/27847; (ii) biguanidas tal como metformina y fenformina;

(b) insulina o miméticos de insulina, tal como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargine,suspensión de insulina en zinc (lente y ultralente); Lys-Pro insulina, GLP-1 (73-7) (insulinatropina); y GLP-1 (7-36)-NH_2);

(c) sulfonilureas, tal como acetohexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida; y tolbutamida;

(d) inhibidores de α-glucosidasa, tal como acarbosa, adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicoin-Q; salbostatin; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; y MOR 14, y parecidos;

(e) agentes que bajan el colesterol tal como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatin, itavastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rivastatin, rosuvastatin, simvastatin, y otras estatinas), (ii) absorbedores/secuestrantes del ácido biliar, tal como colestiramina, colestipol, dialquilaminoalquil derivados de dextrano con uniones cruzadas; Colestid®; LoCholest®, y similares, (ii) nicotinil alcohol, ácido nicotínico o una sal de ellos, (iii) agonistas proliferador-activador del receptor α tal como derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), (iv) inhibidores de la absorción del colesterol tal como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glicosidos de esterol tal como tiquesida; y azetidinonas tal como ezetimibe, y similares, e inhibidores de la (acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT)) tal como avasimibe, y melinamida, (v) anti-oxidantes, tal como probucol, (vi) vitamina E, y (vii) tiromiméticos;

(f) agonistas PPARα tal como beclofibrato, benzafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, y gemfibrozil; y otros derivados ácidos fíbricos, tal como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y similares, y agonistas PPARα como se describe en WO 97/36579 por Glaxo;

(g) agonistas PPARδ, tal como los descritos en WO97/28149; y

(h) agentes anti-obesidad, tal como (1) secretadores de la hormona de crecimiento, receptores agonistas/ antagonistas de los secretadores de la hormona de crecimiento, tal como NN703, hexarelin, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255, y tal como los descritos en la patentes EE. UU. Nos. 5,536,716, y 6,358,951, Nº de solicitud de patente 2002/049196 y 2002/022637, y Nº de

solicitud de PCT . WO 01/56592 y WO 02/32888; (2) inhibidores de la proteina tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3)ligandos del receptor cannabinoide, tal como cannabinoide CB_1 los antagonistas del receptor o los agonistas inversos, tal como rimonabant (Sanofi Synthelabo), y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer), y los descritos en las patentes con Nº de solicitud de EE. UU . 5,532,237, 4,973,587, 5,013,837, 5,081,122, 5,112,820, 5,292,736, 5,624,941, 6,028,084, PCT Nº de solicitud WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, W002/076949, y WO 03/007887; y EPO Nº de solicitud EP-658546, EP-656354, EP-576357; (4) agentes anti-obesidad serotonérgicos, tal como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, y sibutramina; (5) agonistas adrenoreceptores $\beta 3$, tal como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A, y tal como los descritos en las patentes con Nº de solicitud de EE.UU. 5,705,515, y US 5,451,677 y Publicaciones de patentes PCT WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 y WO98/32753, WO 01/74782, y WO 02/32897; (6) inhibidores de la lipasa pancreática, tal como orlistat (Xenicoal®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, tetrahidrolipstatin, teasaponin, dietilumbelliferil fosfato, y las descritas en los Nº de solicitud PCT WO 01/77094; (7) antagonistas del neuropeptido Y1, tal como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, y los descritos en las patentes estadounidenses con Nº 6,001,836, y Nº de publicación de patentes PCT WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, y WO 01/89528; (8) antagonistas del neuropeptido Y5, tal como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104, y los descritos en las patentes estadounidenses con Nº 6,140,354, 6,191,160, 6,313,298, 6,337,332, 6,329,395, 6,326,375, 6,335,345, y 6,340,683, nº de patentes europeas. EP-01010691, y EP-01044970, y nº de publicación de las patentes PCT. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152, y WO 02/49648; (9)antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina (MCH), tal como los descritos en WO 01/21577 y WO 01/21169; (10) antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina 1 (MCH1R), tal como T-226296 (Takeda), y los descritos en los nº de solicitud de patente PCT WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/06245, WO 02/04433, y WO 02/51809, y nº de solicitud de patentes japonesas JP 13226269; (11) agonista/antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina 2 (MCH2R); (12) antagonistas del receptor de orexin, tal como SB-334867-A, y los descritos en los nº de solicitud de patente PCT WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, y WO 02/51838; (13) inhibidores de la

serotonina recaptada tal como fluoxetina, paroxetina, y sertralina, y los descritos en los números de solicitud de patente EE. UU. 6,365,633, y números de solicitud de patente PCT WO 01/27060 y WO 01/162341; (14) agonistas melanocortina, tal como Melanotan II u otras descritas en WO 99/64002 y WO 00/74679; (15) otros agonistas Mc4r (receptor melanocortina 4), tal como CHIR86036 (Chiron), ME-10142, y ME-10145 (Melacure), y los descritos enlos nº de solicitud PCT WO 01/991752, WO 01/74844, WO 02/12166, WO 02/11715, y WO 02/12178; (16) agonistas 5HT-2; (17) agonistas 5HT2C (receptor de serotonina 2C), tal como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065, y los descritos en la patente EE.UU. con nº 3,914,250, y nº de solicitud PCT WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456, y WO 02/40457; (18) antagonistas galanin; (19) agonistas CCK; (20) agonistas CCK-A (colecistoquinin –A), tal como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131, y los descritos en el nº de patente EE.UU. 5,739,106; (21) agonistas GLP-1; (22) agonistas de la hormona corticotropin-liberadora; (23) moduladores del receptor de histamina-3 (H3); (24) antagonistas/ agonistas inversos del receptor de-3 (H3), tal como hioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)carbamato, clobenpropit, iodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), y estos descritos y reivindicados en el Nº de solicitud PCT WO 02/15905, y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]-carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas del histamina H3-receptor piperidina (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos (sustituido Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), y derivados proxifan (Sasse, A. et al., J. Med. Chem.. 43:3335-43 (2000)); (25) inhibidores de la β-hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (β-HSD-1); 26) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tal como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinone, milrinone, cilostamida, rolipram, y cilomilast; (27) inhibidores de la fosfodiesterasa-3B (PDE3B) ; (28) inhibidores del transportador NE (norepinefrina), tal como GW 320659, despiramina, talsupram, y nomifensina; (29) antagonistas del receptor ghrelin, tal como los descritos en los números de solicitud PCT WO 01/87335, y WO 02/08250; (30) leptin, incluyendo la leptina recombinante humana (PEG-OB, Hoffman La Roche) y la leptina humana recombinante metionil (Amgen); (31) derivados de leptina, tal como los descritos en las patentes EE.UU. con números 5,552,524, 5,552,523, 5,552,522, 5,521,283, y los números de publicación internacional PCT WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519, y WO 96/23520; (32)agonistas BRS3 (receptor bombesina subtipo 3); (33) CNTF (factores de Ciliary neurotrofico), tal como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170,292, y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados CNTF, tal como axokina (Regeneron), y los descritos en los nº de solicitud PCT WO 94/09134, WO 98/22128, y WO 99/43813; (35) inhibidores de la monoamina retomada, tal como los descritos en los nº de solicitud PCT. WO 01/27068, y WO 01/62341; (36) activadores UCP-1 (proteína-1 no acoplada), 2, ó 3, tal como el ácido fitanico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naptalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico,

y los descritos en los números de solicitud PCT No. WO 99/00123; (37) agonistas de la hormona tiroide β, tal como KB-2611 (KaroBioBMS), y los descritos en los números de solicitud PCT WO 02/15845, y los números de solicitud de las patentes japonesas JP 2000256190; (38) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa), tal como Cerulenin y C75; (39) inhibidores DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (40) inhibidores DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (41) inhibidores ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (42) antagonistas glucocorticoide; (43) acil-estrogenos, tal como oleoil-estrona, descritas en del Mar-Grasa, M. et al., Obesidad Research, 9:202-9 (2001); (44) inhibidores dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tal como isoleucina tiazolidida; NVP-DPP728; P32/98; y LAF 237, P 3298, TSL 225, valina pirrolidida, TMC-2A/2B/2C, inhibidores CD-26, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, DPP4, SDZ 274-444; y los compuestos reivindicados en WO 03/004498 (16 Enero 2003); WO 03/004496 (16 Enero 2003); EP 1 258 476 (20 November 2002); WO 02/083128 (24 October 2002); WO 02/062764 (15 Agosto 2002); WO 03/000250 (3 Enero 2003); WO 03/002530 (9 Enero 2003); WO 03/002531 (9 Enero 2003); WO 03/002553 (9 Enero 2003); WO 03/002593 (9 Enero 2003); WO 03/000180 (3 Enero 2003); y WO 03/000181 (3 Enero 2003); (45) inhibidores del transportador de ácidos grasos; (46) inhibidores del transportador dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador glucosa; (48) inhibidores del transportador de fosfato; (49) Metformin (Glucophage®); y (50) Topiramato (Topimax®); y (50) peptido YY, PYY 3-36, peptido YY analogos, y PYY agonistas tal como los descritos en WO 03/026591, WO 03/057235, y WO 03/027637; y (51) inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 tal como rofecoxib, celecoxib, y arcoxia.

Ejemplos de otros agentes anti-obesidad que pueden ser empleados en combinación con un compuesto de Fórmula I y Fórmula VI son descritos en "Patent focus on new anti-obesidad agents," Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 819-831 (2000); "Nuevos medicamentos anti-obesidad," Exp. Opin. Invest. Medicamentos, 9: 1317-1326 (2000); y "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesidad, Exp. Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001). The role of neuropeptide Y in obesidad is discussed in Exp. Opin. Invest. Medicamentos, 9: 1327-1346 (2000). Los ligandos del receptor de Canabinoide están descritos en Exp. Opin. Invest. Medicamentos, 9: 1553-1571 (2000).

Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden ser combinados con un compuesto de Fórmula I o Fórmula VI para el tratamiento o prevención de la disfunción sexual femenina o masculina, en particular, la disfunción eréctil masculina, tanto administrado separadamente o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no están limitadas a (a) inhibidores de la fosfodiesterasa ciclica-GMP-específico tipo V (PDE-V), incluyendo sildenafil y (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351); (b) antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, incluyendo fentolamina y yohimbine o sales farmacéuticamente aceptables de ellos; (c) agonistas del receptor de dopamina receptor, tal como apomorfina o sales farmacéuticamente aceptables de ellas; y (d) donadores del óxido nítrico (NO).

La presente invención también incluye la administración de una dosis de formulación farmacéutica sencilla la cual contiene ambos el agonista MC-4R en combinación con un segundo ingrediente activo, así como la administración de cada agente activo en su propia dosis de formulación farmacéutica separada. Donde es utilizado las dosis de formulación separadas, los componentes individuales de la composición pueden ser administrados a esencialmente el mismo tiempo, ej. Al mismo tiempo, o secuencialmente, ej. antes de o subsecuentemente a la administración de otro componente de la composición. Se entiende que en la presente invención todos los regimenes de simultanedad o tratamiento alternante, y los términos "administración" y "administrando" se interpretan de esta manera. La administración en estos varios sentidos que son posibles para las presentes composiciones así como el efecto farmaceuticamente beneficioso de la combinación del agonista de MC-4R y el segundo ingrediente activo se realiza por el paciente substancialmente al mismo tiempo. Tal efecto beneficioso es desarrollado preferentemente cuando las concentraciones de nivel de las dianas de cada ingrediente activo son mantenidas substancialmente al mismo tiempo. Se prefiere que la combinación del agonista de MC-4R y el segundo ingrediente activo sean coadministrados a la vez en un esquema de una dosis diaria,sin embargo, varios esquemas de dosis son contemplados, como administrar una vez al día el agonista MC-4R y el segundo ingrediente una, dos o más veces al día. Una dosis oral sencilla de la formulación comprende ambos el agonistas de MC-4R y se un segundo ingrediente activo preferido. Una dosis única será conveniente para pacientes, las cuales sean de consideración importante especialmente para pacientes con diabetes o pacientes obesos que pueden necesitar medicaciones múltiples.

Los compuestos en las combinaciones de la presente invención pueden ser administrados separadamente, por ello la invención también se refiere a la combinación separada de las composiciones farmacéuticas en forma de kit. El kit, de acuerdo con esta invención, comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: una primera forma de dosis unidad que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva del segundo ingrediente activo o medicamento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de ella, y un transportador farmacéuticamente aceptable o un diluyente en una segunda forma de dosis unidad.

En una materialización, el kit además comprende un contenedor. Tales kits son especialmente convenientes para el desarrollo de formas orales sólidas tal como tabletas o cápsulas. Tal kit preferentemente incluye un número de dosis unidad. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tienen las dosis orientadas en orden de sus usos pretendidos. Un ejemplo de tal kit es un "blister pack". Los Blister pack son bien conocidos en la industria de los paquetes y son ampliamente utilizados para empaquetar formas de dosis unidad. Si se desea, una ayuda para recordar, ésta puede ser dada, por ejemplo en la forma de números, letras o otras marcas o con un calendario, designando los días o el tiempo en el esquema de tratamiento en el cual las dosis pueden ser administradas.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención provee composiciones farmacéuticas las cuales comprenden un compuesto de Fórmula I, o Fórmula VI, y un transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I o Fórmula VI así como un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, y pueden también contener un transportador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicas y orgánicos.

Las composiciones están indicadas para la administración oral, rectal, topical, parenteral (incluyendo subcutaneos, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmico), pulmonar (nasal o inhalación bucal), o administración nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado, dependerá de la naturaleza y severidad de las condiciones que están siendo tratadas y de la naturaleza del ingrediente activo. Ellas pueden ser convenientemente presentadas en una forma de dosis unidad y preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

En un uso práctico, los compuestos de Fórmula I y Fórmula VI pueden ser combinados como el ingrediente activo en mezcla íntima con un transportador farmacéutica de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El transportador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, ej., oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas de dosis oral, cualquiera de los medios usuales farmacéuticos pueden ser empleados, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tal como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o transportadores tal como almidónes, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, uniones, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tal como, por ejemplo, polvos, capsulas duras o blandas y tabletas, con preparaciones sólidas orales estando preferentemente sobre preparaciones líquidas.

Por la facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis unidad oral típica, en cuyo caso los transportadores farmacéuticos sólidos son empleados típicamente. Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas por técnicas estandar acuosas o noacuosas. Tales composiciones y preparaciones deberían mantener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, ser variado y puede convenientemente ser alrededor del 2 por ciento a alrededor del 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad del compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles son tales que se obtiene una dosis efectiva. Los compuestos activos pueden también ser administrados intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o espray.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, y similares pueden también contener un enlazante tal como goma tragacanth, acacia, almidón de maíz o gelatina, excipientes tal como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maiz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio y un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosis unidad es una cápsula, puede contener, además de los materiales descritos arriba, un transportador líquido tal como aceite graso.

Otros materiales varios pueden presentarse como recubridores o modificar la forma física de la dosis unidad. Por ejemplo las tabletas se pueden cubrir con shellac, azúcar o ambos. Puede contener, además del ingrediente activo, un sirope o elixir, sucrosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como preservativos, un tinte y un saborizante tal como sabor de naranja o cereza.

Los compuestos de fórmula I y fórmula VI pueden ser administrados también parenteralmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden ser preparados en agua de manera que son capaces de mezclarse con un surfactante como hidroxi-propilcelulosa. Las dispersiones pueden también ser preparadas en glicero, polietilenglicoles líquidos y mezclas de ellos en aceites. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para ser inyectadas incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. En todos los casos, la forma puede ser estéril y puede ser fluida de manera que sea fácilmente inyectable. Debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y debe de ser preservada contra la contaminación de microorganismos tales como bacterias y hongos. El transportador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (ej. glicerol, propilen glicol y polietilenglicol líquido) capaces de mezclarse entre ellos, y aceites vegetales.

Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de fórmula estructural I y fórmula VI de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo a los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, utilizando los materiales apropiados y son además ejemplificados por los siguientes ejemplos específcos. Además, mediante la utilización de los procedimientos descritos en detalle en las publicaciones de las solicitudes internacionales PCT WO 02/068387 (6 Septiembre 2002) y WO 02/068388 (6 Septiembre 2002), en conjunción con lo descrito aquí, un experto en la materia puede preparar adicionalmente los compuestos de la presente invención descritos aquí. Los compuestos ilustrados en los ejemplos que no son, sin embargo, considerados como los únicos géneros que considera esta invención. Los ejemplos además ilustran detalles de la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en el arte conocerán las variaciones de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos que pueden ser utilizados para preparar estos compuestos. Los compuestos presentes son generalmente

aislados en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como estos descritos previamente aquí arriba. Las bases aminas libres correspondientes a las sales aisladas pueden ser generadas por neutralización con la base adecuada, tal como hidrógenocarbonato sódico acuoso, carbonato sódico, hidróxido de sodio, e hidróxido de potasio, y la extracción de la amina liberada libre en un solvente orgánico seguido por evaporación. La base amina libre aislada de esta manera puede ser además convertida en otra sal farmaceuticamente aceptable mediante disolución en un solvente orgánico seguido por la adición del ácido apropiado y la subsecuente evaporación, precipitación o cristalización. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius a menos que se diga otra cosa. El espectro de masa (MS) se midió mediante espectroscopía de masas iónica de nebulizador electrón.

La frase "condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estandar" significa el acoplamiento de ácido carboxílico con una amina que utiliza un agente activador del ácido tal como EDC, DCC, y BOP en un solvente inerte tal como diclorometano en la presencia de un catalizador tal como HOBT. Es conocido que el uso de grupos protectores para las funcionalidades amina y el ácido carboxílico facilitan la reacción deseada y minimizan las reacciones no deseadas. Las condiciones deseadas para eliminar los grupos protectores se pueden encontrar en los libros de texto estándar tal como Greene, T, y Wuts, P. G. M., *Protective Grupos in Organico Sintesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. Los grupos protectores CBZ y BOC son comunmente utilizados en la síntesis orgánica, y sus condiciones de eliminación son bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, el CBZ puede ser eliminado por hidrogenación catalítica en la presencia de un metal noble o sus óxidos tal como paladio o carbón activado en un solvente prótico tal como metanol o etanol. En los casos donde la hidrogenación catalítica está containdicada debido a la presencia de grupo funcionales potencialmente activos, la eliminación de grupos CBZ pueden también ser desarrollado por el tratamiento con una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético o por tratamiento con una mezcla de TFA y dimetilsulfuro. La eliminación de los grupos protectores BOC se lleva a cabo con un ácido fuerte tal como ácido trifluoacético, ácido clorhídrico, o cloruro de hidrógeno gas, en un solvente tal como cloruro de metileno, metanol o etil acetato.

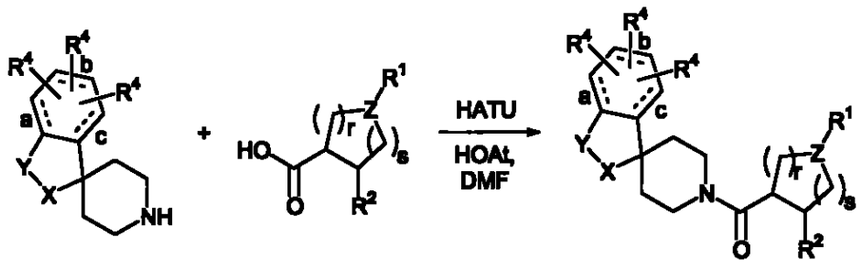
Abreviaciones utilizadas en la descripción de la preparación de los compuestos de la presente invención: BOC (Boc) es t-butiloxicarbonil, BOP es benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)- fosfonio hexafluorofosfato, Bn es bencil, Bu es butil, calc. o calc'd es Calculado, celite es Celite™ tierras diatomaceas, CBZ (Cbz) es benciloxicarbonil, c-hex es ciclohexil, c-pen es ciclopentil, c-pro es ciclopropil, DEAD es dietil azodicarboxilato, DIEA es diisopropil-etilamina, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DMF es N,N-dimetilformamida, dppf es 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno, EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodi HCl, eq es equivalente(s), ES-MS es espectroscopia de ion-masa de nebulizador de electrón, Et es etil, EtOAc es etil acetato, h o hr es hora(s), HATU es *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, HOAt es 1-hidroxi-7-azabenzotriazolo,

HOBt es 1-hidroxibenzotriazolo hidrato, HPLC es cromatografía líquida de alta resolución, LC-MS o LC-MASS es cromatografía líquida de espectro de masas, LDA es diisopropilamida de litio, MC-*x*R es receptor de melanocortina (siendo *x* un número), Me es metil, MF es fórmula molecular, MS es espectro de masas, Ms es metano sulfonil, NMM es *N*-Metilmorfolina, NMO es *N*-Metilmorfolina-*N*-oxido, OTf es trifluorometanosulfonil, Ph es fenil, Phe es fenil alanina, Pr es propil, iPr es isopropil, prep. es preparada, PyBrop es bromo-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato, r.t. o rt es temperatura ambiente, Tf es triflato o trifluorometanosulfonato, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, y TLC es cromatografía de capa fina.

Los esquemas de reacción A-U ilustran los métodos empleados en la síntesis de los compuestos de la presente invención de fórmula estructural I. Todos los sustituyentes son como se definieron a menos que se diga otra cosa.

El esquema de reacción A ilustra un paso clave en la síntesis de compuestos nuevos de fórmula estructural I de la presente invención. Como se muestra en la reacción del Esquema A, la reacción del derivado de piperidina de tipo 1 con un derivado de un ácido carboxílico de fórmula 2 rinde el compuesto del título de fórmula estructural I. La reacción de acoplamiento del enlace amida se ilustra en la reacción del Esquema A y es conducida en un solvente inerte apropiado tal como dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno o similares y puede ser llevado a cabo con una variedad de reactivos adecuados para las reacciones de acoplamiento de la amida tal como *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida hidrochoruro (EDC) o benzotriazol-1-iloxitripirrolidinafosfonio hexafluorofosfato (PyBOP). Las condiciones preferidas para la reacción de acoplamiento del enlace amida se muestran en la reacción del Esquema A y son conocidas por un experto en síntesis orgánica. Tales modificaciones pueden incluir, pero no están limitadas al uso de reactivos básicos tal como trietilamina (TEA), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), o *N*-metilmorfolina (NMM), o la adición de un aditivo tal como 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Alternativamente, piperidinas 4-sustituídas de fórmula A-1 pueden ser tratadas con un éster activo o un cloruro del ácido derivado entre el ácido carboxílico A-2 el cual también rinde los compuestos de fórmula estructural I. El acoplamiento del enlace amida que se muestra en la reacción del Esquema A es normalmente conducido a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, ocasionalmente a elevadas temperaturas, y la reacción de acoplamiento es típicamente conducida durante periodos de 1 a 24 horas.

Esquema A

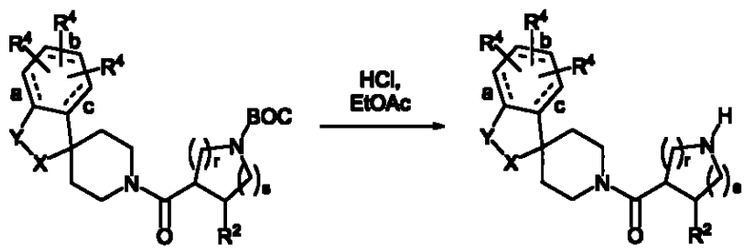


A-1 A-2 Formula I

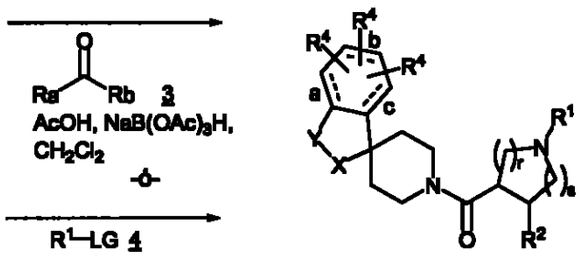
Si se desea producir un compuesto de fórmula estructural I donde Z es un nitrógeno y R^1 es un hidrógeno, los análogos *N*-BOC protegidos de fórmula estructural I pueden ser utilizados en la síntesis y bajo las condiciones ácidas de la desprotección, por ejemplo utilizando ácido trifluoroácido acético en un solvente como cloruro de metileno o cloruro de hidrógeno en un solvente tal como etil acetato a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Cuando se desea preparar compuestos de fórmula estructural I donde Z es un nitrógeno y R^1 no es un hidrógeno, los compuestos de fórmula general I (Z = N, R^1 = H) pueden ser además modificados utilizando la metodología descrita bajo en la reacción del Esquema B. Por ejemplo, el compuesto *N*-BOC protegido de fórmula estructural I puede ser desprotegido bajo condiciones ácidas por ejemplo mediante el tratamiento con cloruro de hidrógeno en etil acetato o utilizando ácido trifluoroacético en diclorometano como se ha descrito previamente. El compuesto heterocíclico resultante de fórmula estructural I (Z = N, R^1 = H) puede ser luego sujeto de una a varias estrategias de alquilación conocidas en la química orgánica para añadir otro grupo R^1. Por ejemplo, los compuestos (I) (Z =N, R^1 = H) pueden ser utilizados en la reacción de aminación reductiva con un carbonil adecuado que contiene el 3. La aminación reductiva se desarrolla mediante la formación inicial de una imina entre la amina de fórmula I (Z = N, R^1 = H) y un aldehído o una cetona de fórmula 3. La imina intermediaria es luego tratada con un agente reductor capaz de reducir los enlaces dobles carbono-nitrógeno tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y se produce un producto alquilado de fórmula estructural I. Alternativamente, un compuesto heterocíclico de fórmula estructural (I) (Z = N, R^1 = H) puede ser directamente alquilado utilizando un agente alquilante tal como 4 en un solvente polar aprótico como DMF. En esta reacción, el grupo saliente, LG, del compuesto 4 es un grupo saliente tal como a haluro, mesilato o triflato, y el producto es el compuesto de fórmula estructural I (Z = N) conectado con el sustituyente R^1.

Esquema B



Formula I (Z =N, R^1 = BOC) Formula I (Z=N, R^1 = H)



Formula I (Z = N)

LG =haluro

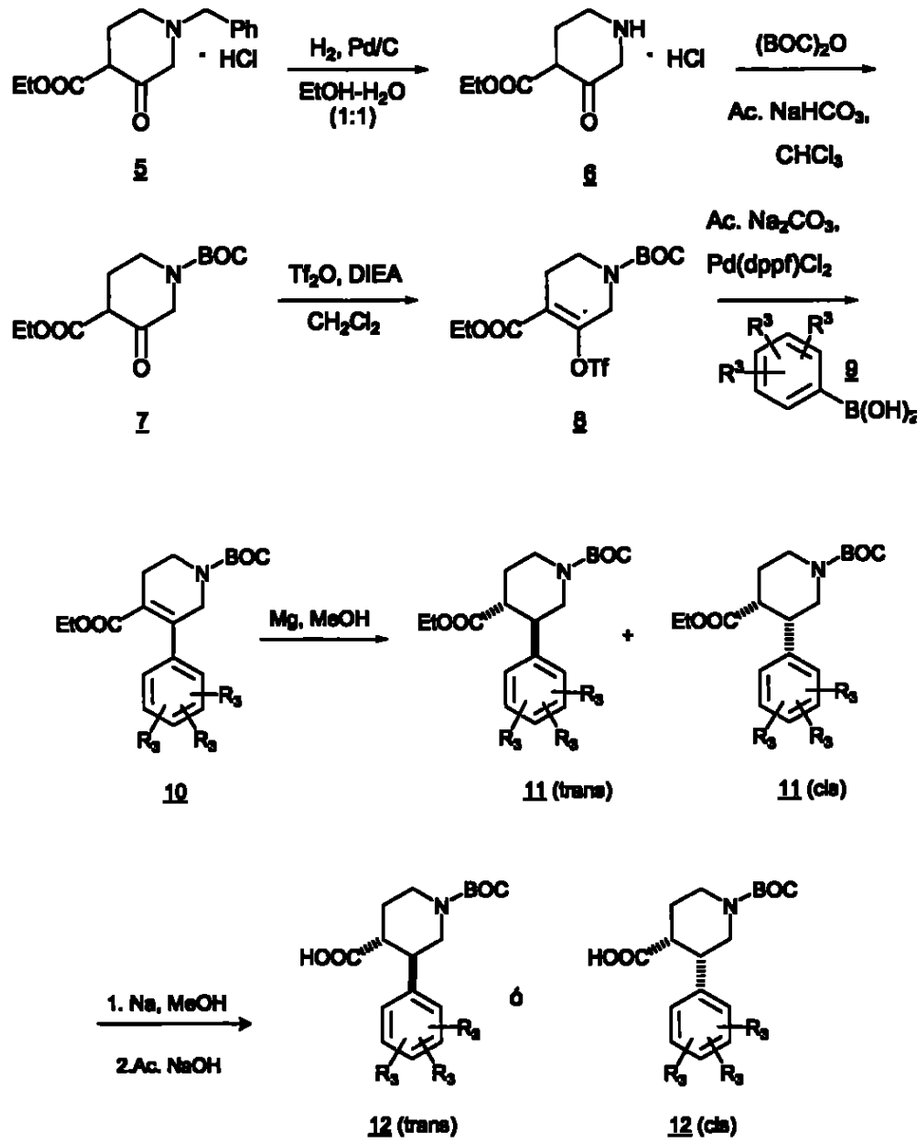
OMs, OTf, rtc

Los esquemas de reacción C-O ilustran métodos para la síntesis de los ácidos carboxílicos de fórmula general 2 que son utilizados en la reacción de acoplamiento del enlace amida que se muestra en la reacción del Esquema A. En estos esquemas también figuran métodos para la modificación o elaboración de los compuestos de fórmula general I. Las reacciones de los Esquemas P-U ilustran métodos adicionales para la síntesis de piperidinas 4,4-disustituídas de fórmula general 1 que son utilizadas en la reacción de acoplamiento del enlace amida, y también métodos característicos para la elaboración de compuestos de fórmula general I.

El esquema de reacción C ilustra un método preferente para la síntesis de compuestos de fórmula general 2 donde Z es un nitrógeno, r es 2 y s es 1 tal que el heterociclo resultante es un ácido carboxílico derivado 3-aril-4-piperidina 12. La síntesis del iniciador 12 con un *β*-ceto éster comercialmente disponible tal como 5. Generalmente se desarrolla inicialmente el intercambio de un grupo protector *N*-BOC por el grupo *N*-bencil. Aunque un *β*-ceto éster de fórmula 5 es sujeto de una debencilación mediante hidrogenolisis utilizando un catalizador paladio en carbono en un sistema solvente tal como 1:1 etanol-agua bajo una atmósfera de hidrógeno. La piperidona resultante 6 es luego protejida como su *tert*-butil carbamato utilizando BOC anhidro en la presencia de una base y un solvente adecuado. Por

ejemplo, este puede ser acomplejado en una mezcla de dos fases de cloroformo y bicarbonato sódico acuoso. La incorporación del sustituyente 3-aril es luego desarrollada en dos pasos. Primero, el grupo β-ceto éster se convierte al correspondiente vinil triflato 8 utilizando trifluorometanosulfónico anhidrido y una base orgánica como *N,N*-diisopropiletilamina en un solvente aprótico tal como cloruro de metileno. El vinil triflato resultante 8 es luego sujeto de una reacción de acoplamiento cruzada catalizada con paladio con un ácido aril borónico (9) utilizando un catalizador paladio (II) tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II). Las condiciones preferentes para esta reacción son el uso de un sistema solvente tolueno-etanol- carbonato sódico acuoso a temperaturas elevadas, por ejemplo 50-100°C, durante un periodo de 2-24 horas. El derivado aril-sustituido tetrahidropiridina resultante 10 puede ser reducido a una piperidina tal como 11 utilizando una variedad de técnicas conocidas y el método elegido determinará la estereo química resultante del producto. Por ejemplo, la hidrógenación de 10 con un catalizador paladio en carbono en un solvente tal como etanol para rendir *cis*-3,4-disustituido piperidinas de fórmula general 11. Alternativamente, una reducción metal disolvente utilizando un metal, tal como magnesio en metanol, reduce el doble enlace de 10 y produce una mezcla de ambos *cis* y *trans* 3,4-disustituido piperidinas de fórmula 11. La mezcla resultante de los diastereoisómeros *cis* y *trans* pueden ser separados cromatograficamente o puede ser subsecuentemente epimerizado para rendir el isómero puro *trans* de 11 tratando la mezcla con una base como metóxido sódico en metanol. Finalmente la hidrólisis del *cis* o *trans* éster 3-aril-4-piperidina carboxilico11 para rendir tanto el *cis* o *trans* ácido carboxílico 3-aril-4-piperidina de fórmula general 12, correspondiente a un ácido de fórmula general 2 donde r es 2 y s es 1. Los *cis* o *trans* ácidos carboxílicos de fórmula general 12 son producidos como racematos y ambos se pueden resolver para dar un compuesto enantioméricamente puro mediante los métodos conocidos en la síntesis orgánica. Los métodos preferentes incluyen la cristalización de las sales diastereoisomericas derivadas de ácidos 12 y una base amina quiral o el uso de columnas quirales de cromatografía líquida de fase estacionaria. Alternativamente, los ésteres carboxílicos *cis* or *trans* 11 pueden ser también resueltos mediante el uso de columnas quirales de cromatografía líquida de fase estacionaria.

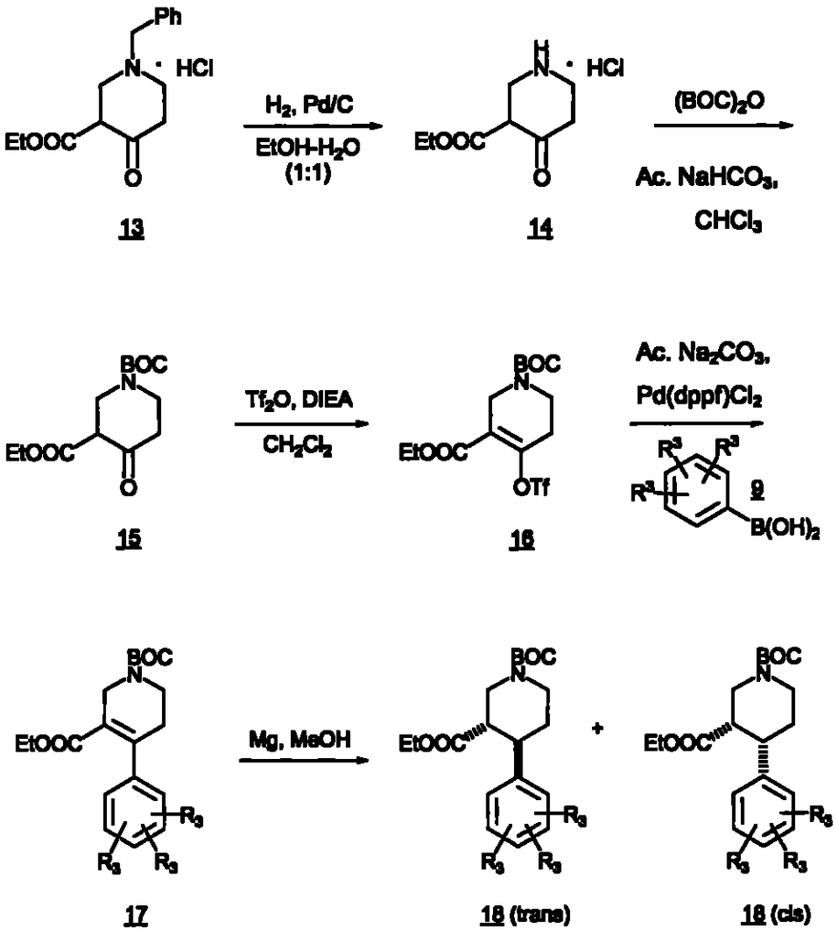
Esquema C



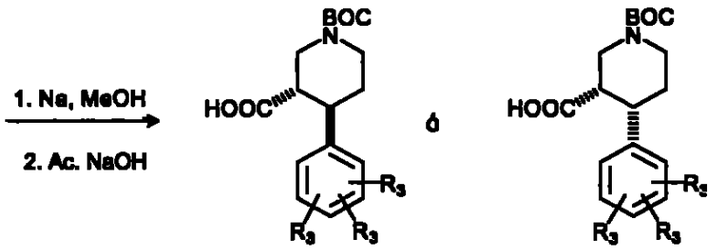
El esquema de reacción D ilustra un método preferente para la síntesis de compuestos de fórmula general 2 donde Z es un nitrógeno, r es 1 y s es 2, tal que el heterociclo resultante es un derivado de 4-aril-3-piperidina-ácido carboxílico 19. La síntesis de 19 es similar a la síntesis mostrada en el esquema de reacción C, y puede llevarse a cabo con los ésteres comerciales β-ceto ésteres 13 ó 14. La conversión de 13 ó14 a la piperidina *N*-BOC-protegida15 es desarrollado como se muestra y el éster resultante β-ceto éster es sujeto de una arilación en dos pasos con el protocolo previamente descrito en el Esquema C para

rendir 17. La reducción del doble enlace de 17 utilizando condiciones apropiadas pra obtener tanto el *cis* o *trans* 18 seguido por la hidrólisis del éster el cual rinde tanto el ácido carboxílico *cis* o *trans* 4-aril-3-piperidina- de fórmula general 19 el cual corresponde a un ácido de fórmula general 2 donde Z es un nitrógeno, r es 1 y s es 2. Los ácidos carboxílicos *cis* o *trans* de fórmula general 19 son producidos como racematos y también puede ser resueltos para rendir los compuestos enantioméricamente puros mediante métodos conocidos en la síntesis orgánica. Los métodos preferidos incluyen la resolución mediante cristalización de las sales diastereoisoméricas derivadas de los ácidos 19 y una amina básica quiral o mediante el uso de columnas de cromatografía de fase líquida quiral. Como antes, los ésteres carboxílixos *cis* o *trans* 18 pueden ser también resueltos mediante el uso de las columnas cromatográficas quirales de fase líquida estacionaria.

Esquema D



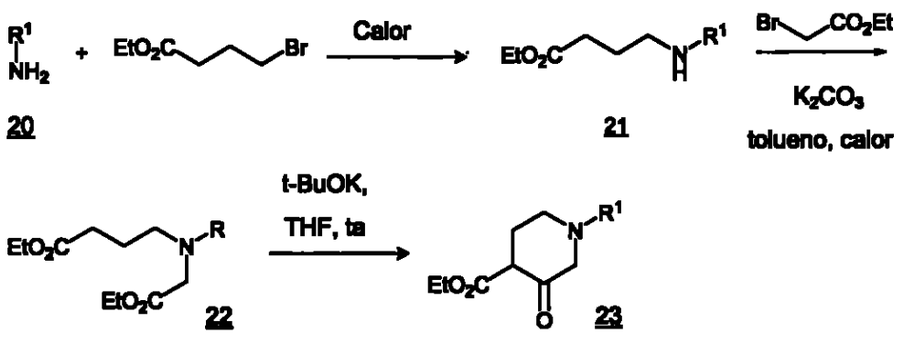
13 14 15 16 9 17 18 (trans) 18 (cis)



19 (trans) 19 (cis)

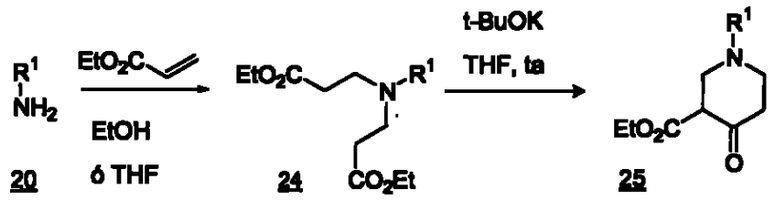
La síntesis de los ácidos carboxílicos *N*-BOC protegidos de fórmula general 12 y 19 se ilustra en los esquemas de reacción C y D que son útiles para la preparación del compuesto del título de fórmula estructural I (Z = N) uniendo una variedad de sustituyentes de R^1 como se anota abajo. Para la síntesis de ciertos compuestos del título de fórmula estructural I, por ejemplo cuando se desea que Z sea nitrógeno y R^1 sea el grupo *tert*-butil, es preferible incorporar el sustituyente R^1 en un estado más temprano de la síntesis. La síntesis de un éster 1-sustituido-3-cetopiperidina-4-carboxílico (23) se muestra en el esquema de reacción E. Una amina primaria 20 conecta con el sustituyente deseado R^1 como un grupo *tert*-butil que reacciona con etil 4-bromobutirato a temperaturas elevadas en la ausencia de un solvente para rendir el etil 4-aminobutirato 21 *N*-sustituido. El amino éster 21 es luego alquilado una segunda vez con etil bromoacetato en un solvente inerte de alta temperatura de ebullición tal como tolueno y en presencia de una base tal como carbonato de potasio en polvo. El aminodiéster resultante de fórmula general 22 es luego ciclado utilizando una reacción intramolecular Dieckmann para rendir una piperidina tal como 23. La reacción Dieckmann se desarrolla utilizando una base fuerte tal como *tert*-butoxido de potasio o parecidos, en un solvente aprótico tal como THF a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente. El éster resultante 1-sustituido-3-cetopiperidina-4-carboxilico 23 corresponde a un compuesto de fórmula general 7 que se muestra en el esquema de reacción C, donde el grupo BOC se reemplaza con el sustituyente deseado R^1. Los compuestos de fórmula general 23 pueden luego ser convertidos a compuestos de fórmula general 2 (Z = N) donde el sustituyente R1 reempalza al grupo BOC utilizando la secuencia de reacción ilustrada en el esquema de reacción C.

Esquema E



Cuando se desea sintetizar un compuesto de fórmula general 19 donde el grupo BOC es reemplazado con un sustituyente del grupo R^1, una secuencia de reacción similar a la ilustrada en el Esquema de reacción D puede ser empleada comenzando con un compuesto de fórmula general 15, el cual puede ser sintetizado como se muestra en el esquema de reacción F. Una amina 20 conectada al deseado sustituyente R1 es primero sometida a una adición de Michael con exceso de etil acrilato en la presencia de un solvente tal como THF o etanol. El diéster resultante 24 es luego convertido a un éster 1-sustituido-4-cetopiperidina-3-carboxílico 25 utilizando una reacción intramolecular de Dieckmann bajo condiciones similares a las ilustradas en el esquema de reacción E. La piperidina sustituida 25 corresponde a un compuesto de fórmula general 15 que se muestra en el esquema de reacción D, donde el grupo BOC se reemplaza con el sustituyente R1 deseado. Los compuestos de fórmula general 25 pueden ser luego convertidos a compuestos de fórmula general 2 donde el sustituyente R1 reeemplaza el grupo BOC utilizando la metodología ilustrada en el esquema de reacción D.

Esquema F

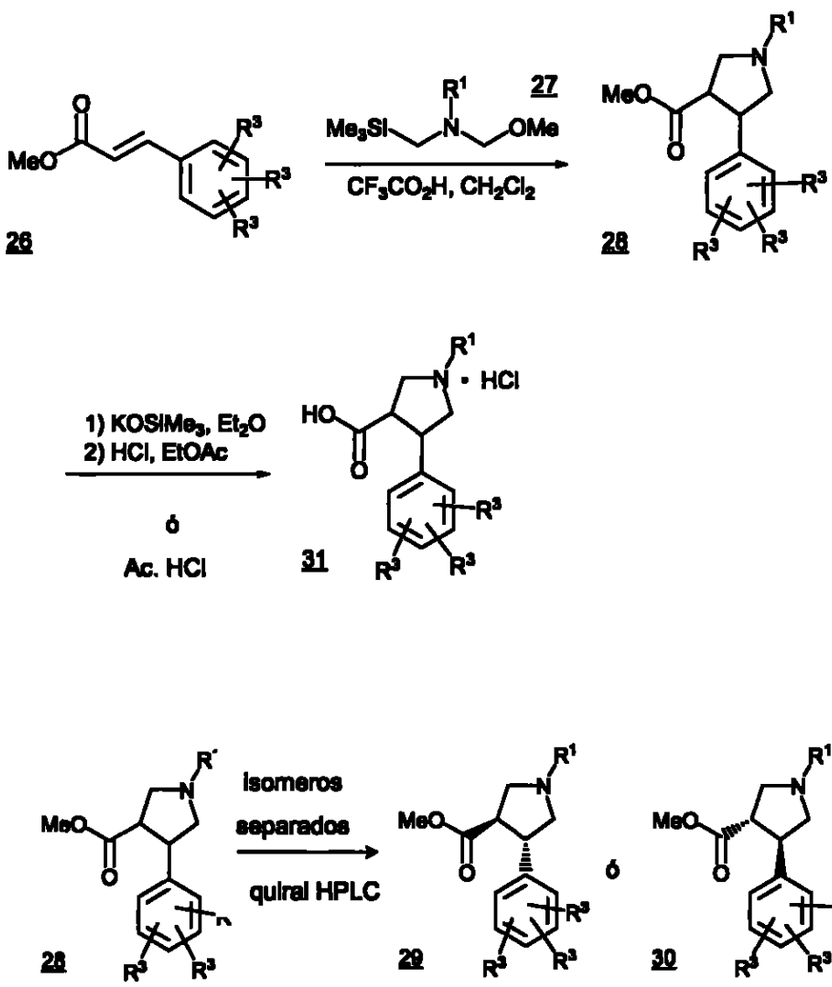


El esquema de reacción G ilustra una estrategia para la síntesis de compuestos de fórmula general 2 (Z = N) donde los valores de r y s son seleccionados de forma que el heterociclo resultante es un derivado ácido 3-aril-4-pirrolidina carboxílico (31). El método preferente para la síntesis de compuestos de

fórmula general 31 envuelve la reacción de cicloadición 3+2 de la azometina ylid de un precursor azometina ylid de fórmula general 27 y un éster cinámico sustituido 26. La reacción de cicloadición de azometina de 26 y 27 rinde la pirrolidina 28 3,4-disustituida, y la relación estereoquímica de los sustituyentes del nuevo anillo de pirrolidina formado se determina mediante la estereoquímica del doble enlace en el éster cinamato 26. De este modo, el *trans* éster 26 rinde un *trans* 3,4-disustituido pirrolidina de fórmula 28. El correspondiente *cis* cinamato éster rinde un *cis* 3,4-disustituido pirrolidina de fórmula general 28. El *cis* o *trans* éster 3-arilpirrolidina-4-carboxílico de fórmula general 28 puede ser resuelto para rendir compuestos enantiomericamente puros utilizando un método tal como la resolución mediante cristalización de las sales diastereoisomericas derivadas de 28 y un ácido quiral carboxílico, o directamente por el uso de columnas quirales de cromatografía en fase líquida estacionaria. El Esquema de reacción G ilustra el caso donde un *trans* éster cinamico 26 se convierte en un *trans* 3,4-disustituido pirrolidina 28 y su subsecuente resolución para rendir los ésteres enantiomericamente puros *trans* pirrolidina 29 y 30. Finalmente, los ésteres de fórmula general 28 (o sus enantiomeros puros 29 y 30) son hidrolizados al correspondiente amino ácido clorhídrico de fórmula general 31 como el mostrado en la parte inferior del Esquema de reacción G.

Los aminoácidos de fórmula general 31 son zwitterionicos. Por lo tanto, en algunos casos es dificil alcanzar una separación y purificación eficiente de estos compuestos de reacciones acuosas o desarrollos. En estos casos, es preferible efectuar la hidrólisis utilizando un reactivo como trimetilsilanolato de potasio en dietil eter. Bajo estas condiciones la sal de potasio del ácido carboxílico es producida para rendir fácilmente un precipitado aislado en eter. La sal resultante se convierte luego al correspondiente amino ácido clorhídrico por tratamiento con exceso de ácido clorhídrico en un solvente adecuado tal como etil acetato. Alternativamente, ésteres como el 28 pueden ser convertidos directamente al amino ácido clorhídrico 31 bajo condiciones de hidrolisis ácidas. La hidrólisis del éster 28 se alcanza por reacción prolongada con ácido hidroclórico concentrado a temperaturas elevadas. Por ejemplo, esta reacción puede ser conducida en ácido hidroclórico 8 M a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción es luego enfriada y evaporada *in vacuo* para rendir el ácido clorhídrico 31. El amino ácido clorhídrico de fórmula general 31 corresponde a un amino ácido clorhídrico de fórmula general 2 (Z = N) donde ambos r y s son 1 y puede ser empleado directamente en el paso del acoplamiento del enlace de la amida ilustrado en el Esquema de reacción A para producir los compuestos de la presente invención de fórmula estructural I.

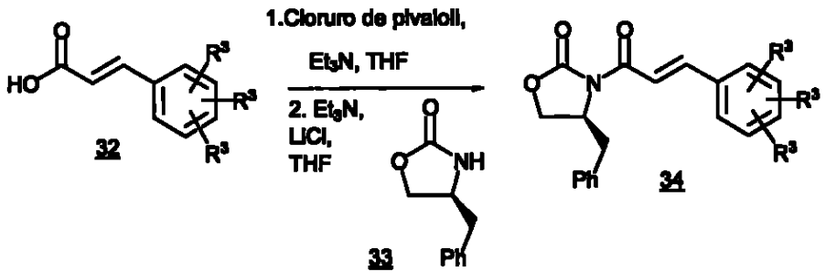
Esquema G

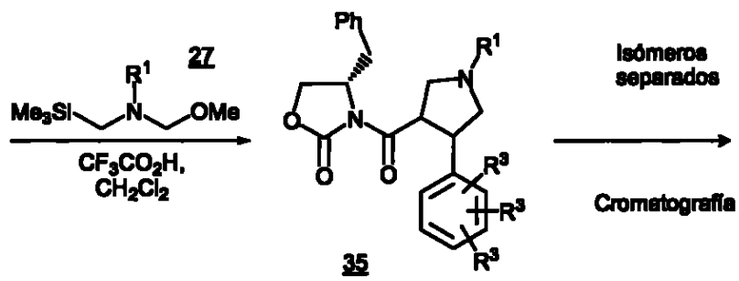


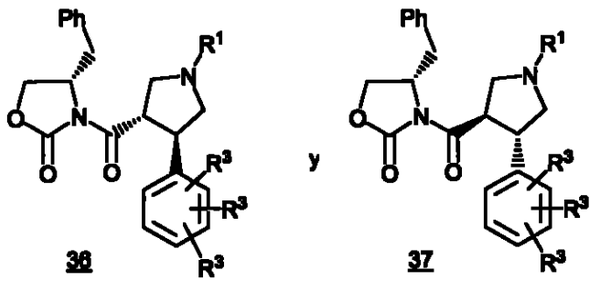
Otro método preferente para la síntesis enantioméricamente pura de derivados del ácido 3-arilpirrolidina-4-carboxílico se ilustra en el Esquema de reacción H. En este método sintético, los cinamil oxazolidinonas de fórmula general 34 son fácilmente preparados a partir de ácidos cinamicos y (*S*)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona utilizando el método publicado (Ho, G.-J.; Mathre, D.J. *J. Org. Chem.* 1995, *60*, 2271 y referencias citadas). La acilación del quiral auxiliar 33 con ácidos cinámicos de fórmula 32 es desarrollado por activación inicial del ácido para rendir una mezcla anhídrida. Típicamente los ácidos de fórmula general 32 se hacen reaccionar con un ácido clorhídrico tal como cloruro de pivaloil en presencia de una base tal como trietilamina y en un solvente aprótico adecuado tal como THF. El anhídrido cinamil-pivaloil intermedio se convierte en el producto 34 por reacción con el oxazolidinon 33 en presencia de cloruro de litio, de una base amina tal como trietilamina y en un solvente tal como THF, y la reacción se conduce a temperaturas entre –20°C y temperatura ambiente durante periodos de 1-24 horas.

Alternativamente, el oxazolidinon 33 puede ser desprotonado con una base fuerte tal como n-butillitio en THF a bajas temperaturas tales como –78°C y luego se hace reaccionar con una mezcla de anhídrido me obtenido a partir del ácido 32 y un ácido clorhídrico como cloruro de pivaloil como el conocido arriba. El oxazolidinon cinamil de fórmula general 34, que se produce por cualquiera de estos métodos, reacciona luego con la azometina ylid de un precursor 27 de manera similar a la descrita en el Esquema de reacción G, y los productos de la reacción son las pirrolidinas sustituidas de fórmula general 35, que como se muestra pueden ser separadas en pirrolidinas de fórmula general 36 y 37. Los productos 36 y 37 son diastereoisomeros de cada uno y pueden por lo tanto ser separados por métodos estandares tal como recristalización o por cromatografia líquida en una fase estacionaria tal como silica gel. Como se mencionó arriba, si el *trans* isomero del ácido cinámico de fórmula general 32 se emplea en el primer paso del Esquema de reacción H, entonces se produce un *trans* isomero del cinamil oxazolidinon sustituido 34. Si tal *trans* cinamil oxazolidinon está luego sujeto a la cicloadicción de azometina ylid con la azometina ylid de un precursor de fórmula 27, los productos son los diastereoisomericos *trans*-disustituido pirrolidinas referidas a 36 y 37.

Esquema H





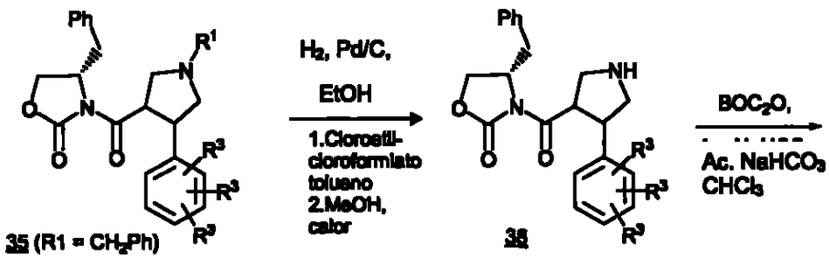


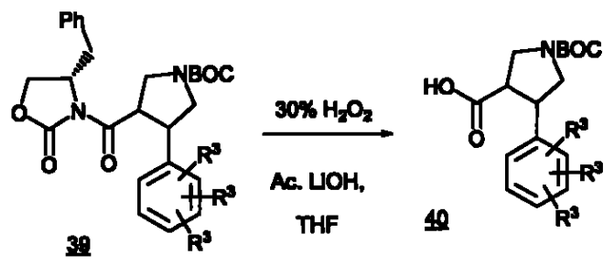
La reacción de adicción de la azometina ylid mostrada en los Esquemas de reacción G y H son generalmente conducidas con la azometina ylid de un precursor disponible comercialmente *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)-bencilamina (27, R^1 = -CH_2Ph). Cuando el sustituyente R1 los compuestos del título de fórmula estructural I se elige para ser un grupo diferente al bencilo, es generalmente preferible quitar el grupo bencilo del compuesto de pirrolidina sustituido en este punto, y reemplazarlo con un grupo protector más fácilmente eliminable tal como un grupo *N*-BOC. El Esquema de reacción I ilustra este proceso con una pirrolidina 3,4-disustituida generalizada de fórmula 35. El método preferente para quitar del grupo *N*-bencilo de compuestos de fórmula general 35 dependerá de la identidad de los sustituyentes R^3. Si estos sustituyentes no se ven afectados por las condiciones de hidrogenación, entonces el grupo *N*-bencilo puede ser eliminado por hidrógenolisis utilizando un catalizador paladio en carbono en un solvente tal como etanol y en la presencia de hidrógeno gas o un donante de hidrógenos tal como el ácido fórmico. Ocasionalmente puede ser preferible que uno de los sustituyentes R^3 sea un halógeno u otro sustituyente definido arriba que sería reactivo bajo condiciones de hidrogenación. En estos casos, el compuesto de fórmula general 35 se hace reaccionar con 1-cloroetil cloroformato en un solvente inerte tal como tolueno a temperaturas entre la temperatura ambiente y 110°C (Olafson, R.A. et al. *J. Org. Chem.* 1984, *49*, 2081). El tolueno es luego eliminado, y el residuo es calentado en metanol durante un periodo de 15-60 minutos, y el producto es la pirrolidina debencilada de fórmula general 38. La pirrolidina resultante 38 es luego protegida como su *tert*-butil carbamato (39) utilizando BOC anhidro en presencia de una base y un solvente adecuado. Por ejemplo, este puede ser llevado a cabo en una mezcla en dos fases de cloroformo y bicarbonato sódico acuoso como el mostrado en el Esquema de reacción I.

La oxazolidinona quiral auxiliarmente es la siguiente hidrolizada de las pirrolidinas de fórmula general 39 como se muestra en la parte inferior del Esquema de reacción I. La reacción de hidrólisis es llevada a cabo utilizando hidroperoxido de litio generado *in situ* entre hidroxido de litio y peróxido de hidrógeno al 30% acuoso. La reacción es típicamente conducida en un sistema solvente tal como THF

acuoso, y la reacción se desarrolla a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente durante un periodo de 1-6 horas. Los ácidos carboxílicos resultantes de fórmula general 40 corresponden a los ácidos carboxílicos de fórmula general 2 donde Z es nitrógeno, y ambos r y s son 1. Utilizando la metodología expuesta en el Esquema de reacción A, los compuestos de fórmula general 40 pueden luego ser convertidos a los compuestos de la presente invención de fórmula estructural I (Z = N).

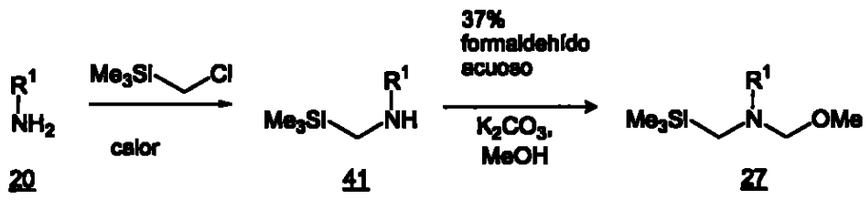
Esquema I





Como se vió previamente en las explicaciones de los Esquemas de reacción E y F, ocasionalmente puede ser preferible incorporar el sustituyente R1 en la pirrolidina sustituida de fórmula general 40 en una etapa anterior de la síntesis, por ejemplo cuando se desea que R^1 sea un grupo *tert*-butilo. En tales casos, es posible utilizar una azometina ylid de un precursor (27) uniendo el sustituyente R1 deseado en la reacción de cicloadicción ilustrada en el Esquema de reacción G y H. El Esquema de reacción J ilustra la preparación de precursores de azometina de fórmula 27 comenzando con aminas de fórmula general 20. La reacción de la amina de fórmula 20 con clorometiltrimetilsilano a alta temperatura y en ausencia de solvente rinde el *N*-trimetilsililmetil-sustituido amina de fórmula general 41. La subsecuente reacción de 41 con formaldehído acuoso en presencia de metanol y de una base tal como carbonato potásico rinden luego el generalizado ylid precursor 27 que puede ser utilizado en la reacción de cicloadicción vista arriba.

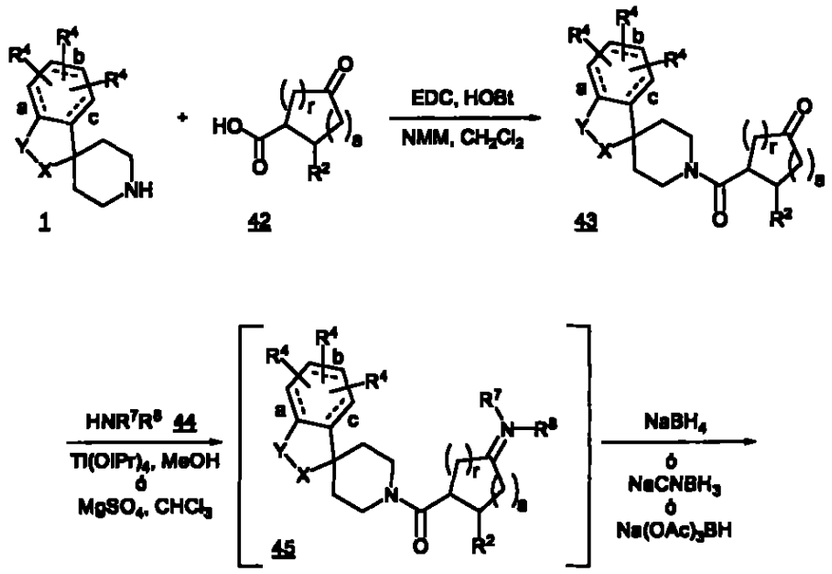
Esquema J



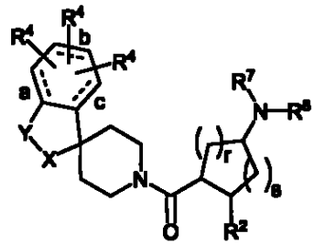
20 41 27

Los Esquemas de reacción K y L ilustran la síntesis de los nuevos compuestos de fórmula estructural I (Z = C) cuando es preferible efectuar el paso de acoplamiento del enlace de la amida antes de la incorporación del sustituyente básico R^1 mencionado arriba. El Esquema de reacción K ilustra un método preferente para la síntesis de compuestos de fórmula estructural I que emplean una piperidina de fórmula general 1 y un ácido cicloalcanona carboxílico de fórmula general 42 como acompañantes en el paso de acoplamiento del enlace de la amida. La piperidina de fórmula 1 y el ácido carboxílico de fórmula 42 son acoplados primero rindiendo una amida de fórmula general 43 utilizando los reactivos y condiciones descritas para el acoplamiento de la amida mostrada en el Esquema de reacción A. El sustituyente R1 ($R^1 = NR^7R^8$) puede luego ser incorporado a la posición del grupo carbonilo por la realización de una reacción de aminación reductiva con una amina de fórmula general 44. Las condiciones típicas para efectuar tal aminación reductiva incluyen preformar una imina 45 desde cetona 43 y amina 44 seguido por una reducción de la imina intermedia con agentes reductores tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. La formación de la imina intermedia 45 derivada de la piperidina 1 y el ácido 42 puede ocurrir espontáneamente en solución o puede ser promovida con agentes tales como isopropoxido de titanio (IV) en un solvente tal como metanol o con sulfato anhídrido de magnesio en cloroformo. La formación de la imina 45 se desarrolla generalmente a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente, frecuentemente a temperatura ambiente. El paso de la formación de la imina es generalmente permitido para proceder a la terminación de un periodo por encima de varias horas hasta 1 día antes del paso de reducción que minimiza la formación de alcoholes secundarios formados por simple reducción del grupo ceto en compuestos de fórmula general 43. La imina intermedia 45 puede en algunos casos ser aislada y purificada, sin embargo es generalmente preferible utilizarla directamente en el paso de la reducción. La reducción de la imina 45 es típicamente llevada a cabo en un solvente alcohólico tal como metanol o etanol a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente, y la reducción es generalmente completada en periodos de varias horas o menos.

Esquema K



1 42 43 45



Fórmula I (Z = C, $R^1 = NR^7R^8$)

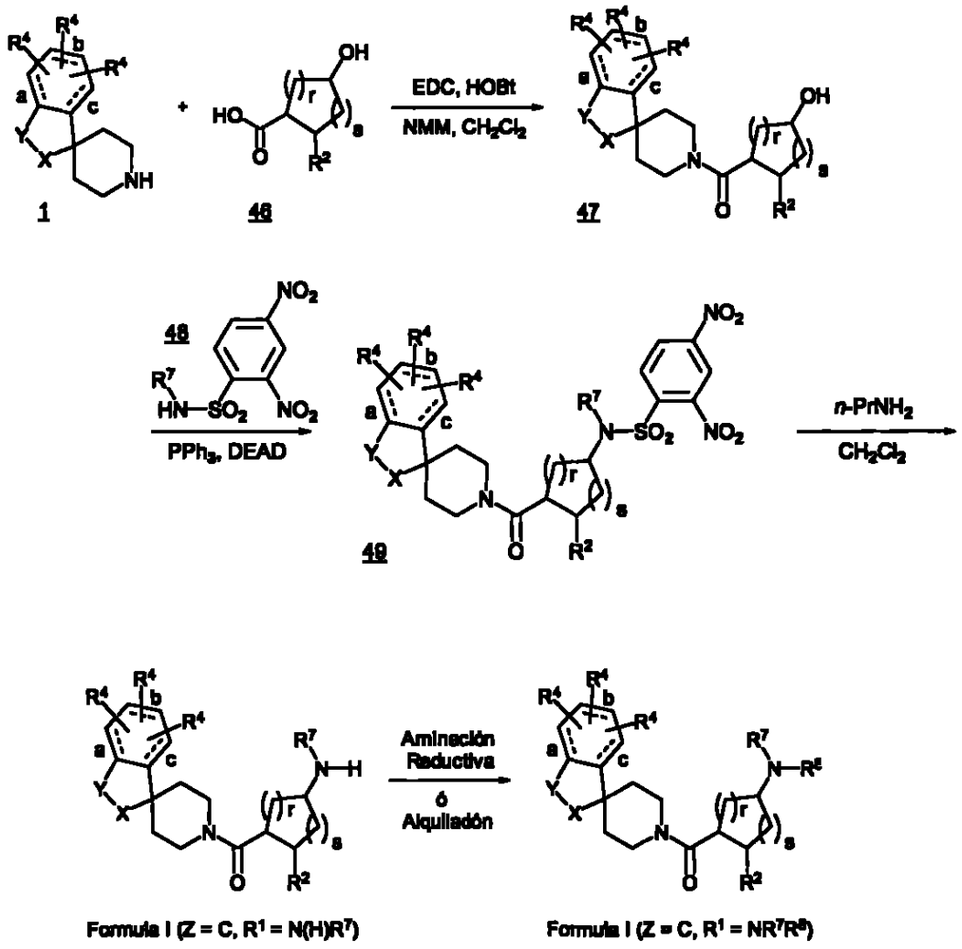
El Esquema de reacción L ilustra un método preferente para la síntesis de compuestos de fórmula estructural I (Z = C) que emplea una piperidina de fórmula general 1 y un hidroxil-sustituido cicloalquil ácido carboxílico de fórmula general 46 como los acompañantes en el paso de acoplamiento del enlace de la amida. El paso de acoplamiento del enlace de la amida entre piperidina 1 y ácido carboxílico 46 es desarrollado primero, típicamente utilizando un reactivo carbodiimida como EDC para promover el acoplamiento descrito arriba o por cualquiera de los otros métodos descritos en la discusión para el Esquema de reacción A. La amida hidroxil-sustituida 47 que es producida es después nuevamente sintéticamente modificada para incorporar el sustituyente R1 presente en los compuestos del título de fórmula estructural I (Z = C). Se pueden utilizar para incorporar el sustituyente R1 una variedad de métodos conocidos para aquellos expertos en la síntesis orgánica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo de compuestos de fórmula general 47 puede ser oxidado utilizando una variedad de métodos para rendir

compuestos carbonilos de fórmula general 43. Las resultantes cetoamidas de fórmula general 43 pueden luego ser convertidas a los compuestos del título de fórmula estructural I (Z = C) utilizando el método de aminación reductiva descrito en el Esquema de reacción K.

Ocasionalmente, puede ser preferible utilizar compuestos hidroxil-sustituidos de fórmula general 47 en una reacción Fukuyama-Mitsunobu (Fukuyama, T.; Cheung, M.; Jow, C.-K.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *33*, 5831-4) en una secuencia como la mostrada en el Esquema de reacción L. En este método para la síntesis del nuevo compuesto del título de fórmula estructural I (Z = C), el intermedio cicloalquilamida hidroxil-sustituido 47 se hace reaccionar con un 2,4-dinitrobencenosulfonamida de fórmula general 48 en la presencia de trifenilfosfina y un reactivo azodicarboxilato tal como DEAD. La reacción se desarrolla en un solvente adecuado aprótico tal como benceno, tolueno o tetrahidrofurano, típicamente a temperatura ambiente, y la reacción se completa generalmente en 0.5-3 horas. El producto de esta reacción es la 2,4-dinitrobencenosulfonamida secundaria de fórmula general 49, que puede luego ser rápidamente convertida al compuesto del título de fórmula estructural I (Z = C) donde R^8 = H. La desprotección del grupo de la sulfonamida se lleva a cabo por reacción de 49 con cualquier base como *n*-propilamina en un solvente como cloruro de metileno o por reacción de 49 con un reactivo nucleofílico tal como ácido mercaptoacético con trietilamina en cloruro de metileno. En cualquier caso la reacción es típicamente conducida a temperatura ambiente, durante periodos de 5 minutos a una hora. Una ventaja de la secuencia de reacción de Fukuyama-Mitsunobu es que la estequiometria del átomo de carbono sometido a sustitución es limpiamente invertida. De este modo si la cicloalquilamida hidroxil-sustituida 47 es un diastereoisomero simple, entonces el producto 49 será un diastereoisomero simple también. Esto es en contraste a la estrategia de aminación reductiva discutida en el Esquema de reacción K que generalmente rinde una mezcla de productos epímeros.

La amina secundaria de fórmula I (Z = C, R^1 = N(H)R^7) mostrada en el Esquema de reacción L puede luego ser nuevamente modificada sintéticamente utilizando una variedad de métodos conocidos en la síntesis organica para incorporar otras materializaciones de los sustituyentes R^8. Por ejemplo, un compuesto de fórmula estructural I (Z = C) donde R^8 = H puede estar sujeto a una reacción de aminación reductiva con un aldehido o cetona adecuados utilizando las condiciones descritas en el Esquema de reacción K. Alternativamente, un compuesto de fórmula estructural I (Z = C) donde R^8 = H puede ser directamente alquilado con un agente alquilante apropiado utilizando las condiciones descritas en el Esquema de reacción B.

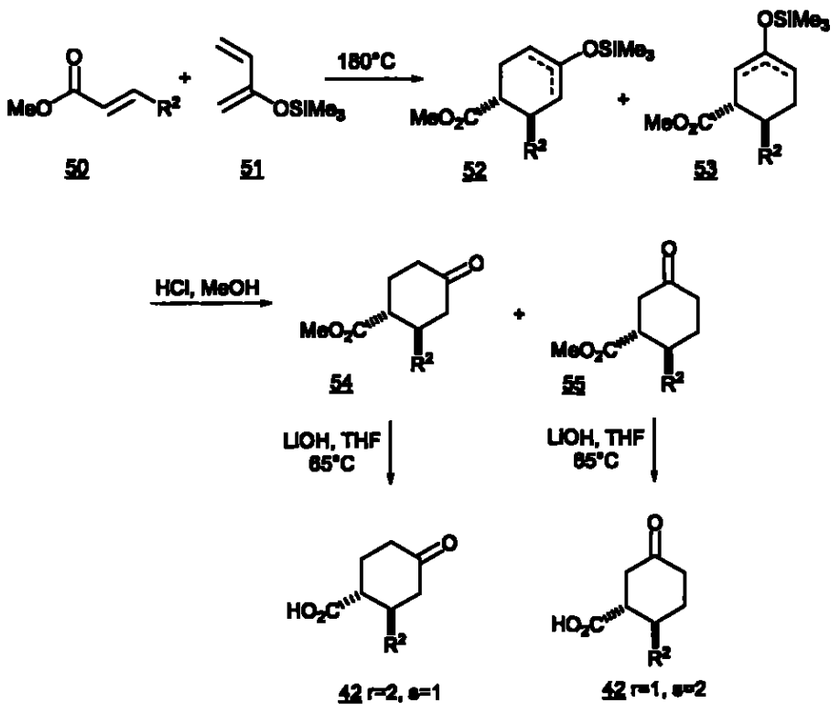
Esquema L



El Esquema de reacción M ilustra un método preferente para la síntesis de los ácidos cicloalquil carboxílicos de fórmula general 42 cuando los valores de r y s son seleccionados de forma que el anillo carbocíclico resultante es un anillo de seis miembros. En este método una reacción de Diels-Alder entre un éster α,β-insaturado de fórmula general 50 y un 2-trimetilsililoxibutadieno (51) rinde una mezcla de los dos regioisomericos sililenoleteres 52 y 53. Los sililenoleteres 52 y 53 están generalmente sujetos a una reacción de hidrólisis utilizando ácido hidroclórico en un solvente tal como metanol y los dos cetonas regioisomericas 54 y 55 son luego separadas por métodos cromatográficos convencionales. La geometría de la olefina del éster α,β-insaturado inicial de fórmula general 50 determina la estereoquímica relativa de los dos sustituyentes en el anillo de seis miembros. De esta manera un éster *trans* α,β-insaturado 50 rinde los productos *trans*-disustituido 52 y 53 como los mostrados, donde el

correspondiente *cis* isomero del compuesto de fórmula general 50 rendirá los correspondientes *cis* isomeros de 52 y 53. Una vez que los ciclohexanonas regioisomericas de fórmula general 54 and 55 son separados, ellos pueden luego ser individualmente hidrolizadas. Por ejemplo, la hidrólisis utilizando hidroxido de litio en tetrahidrofurano en reflujo, rinde los ácidos carboxílicos de fórmula general 42 (r = 2, s = 1) y 42 (r = 1, s = 2). Los ácidos de fórmula general 42 son finalmente los compuestos nuevos del título de fórmula estructural I (Z = C) utilizando la metodología descrita arriba en el Esquema de reacciones K y L.

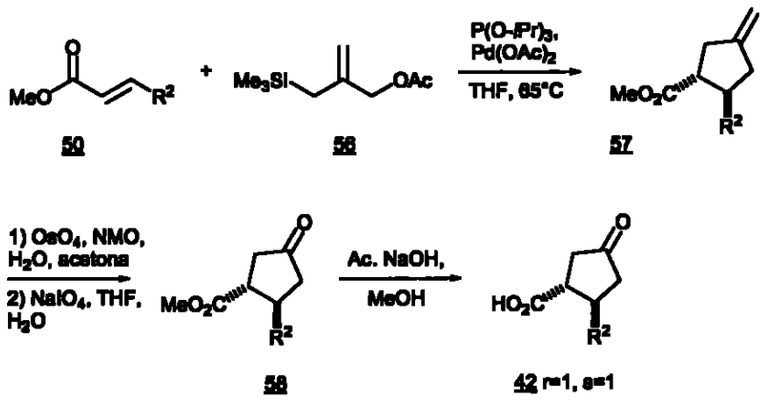
Esquema M



El Esquema de reacción N ilustra un método preferente para la síntesis de los ácidos cicloalquil carboxílicos de fórmula general 42 cuando los valores de r y s son seleccionados tales que el anillo carbocíclico resultante es un anillo de cinco miembros. En este método un éster α,β-insaturado de fórmula general 50 está sujeto a una reacción de cicloadicción de trimetilenemetano (Trost, B.M.; Chan, D.M.T. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 6429) que rinde un ciclopentano derivado de fórmula general 57. La cicloadicción es desarrollada por reacción del éster α,β-insaturado de fórmula general 50 con 2-[(trimetilsilil)metil]-2-propen-1-il acetato (56) en presencia de un catalizador de paladio(0) en un solvente tal como tetrahidrofurano. Un catalizador de paladio(0) preferente para la cicloadicción puede ser generado por la mezcla acetato de paladio y triisopropil fosfito en la mezcla de reacción. La reacción de cicloadicción es típicamente conducida a la temperatura de reflujo del solvente, por ejemplo 65°C, y

la reacción is generalmente completada en periodos de 2-8 horas. La geotría olefínica del éster iniciador α,β-insaturado de fórmula general 50 determina la estereoquímica relativa de los dos sustituyentes en el anillo de cinco miembros. Así, un éster *trans* α,β-insaturado 50 rinde el producto *trans*-disustituido 57 así mostrado , donde el correspondiente isomero *cis* de compuestos de fórmula general 50 rinde el correspondiente isomero *cis*-disustituido 57. La olefina exocíclica presente en compuestos de fórmula general 57 es eliminada oxidativamente para rendir una ciclopentanona derivada de fórmula general 58. Un método preferente para la reacción del grupo saliente oxidativo es el proceso en dos pasos mostrado en el Esquema de reacción N. El metileno ciclopentano derivativo de fórmula 57 es primero oxidado a un 1,2-diol derivado utilizando un catalizador de tetraoxido de osmio en presencia de un reoxidante estequiométrico tal como *N*-metilmorfolina-*N*-oxido y un sistema solvente tal como acetona-agua. El intermedio 1,2-diol cuya forma es generalmente no aislada, pero está por turnos sujeto al grupo saliente con periodato de sodio en un sistema solvente como metanol-agua rinde cetonas de fórmula general 58. Ambos pasos en la secuencia del grupo saliente oxidativo son generalmente completados durante periodos de varios minutos a una pocas horas y los pasos de la reacción son típicamente conducidos a bajas temperaturas, por ejemplo entre 0°C y la temperatura ambiente. Alternativamente, el grupo saliente oxidativo de las olefinas de fórmula general 57 puede ser llevado a cabo utilizando ozono, o por otros métodos conocidos en la síntesis orgánica. Las ciclopentanonas de fórmula general 58 pueden luego ser hidrolizados, por ejemplo utilizando hidróxido de sodio en metanol, para rendir los ácidos carboxílicos de fórmula general 42 (r = 1, s = 1). Los ácidos de fórmula general 42 son finalmente convertidos al nuevo compuesto del título de fórmula estructural I (Z = C) utilizando la metodología descrita arriba en los Esquemas de reacción K y L.

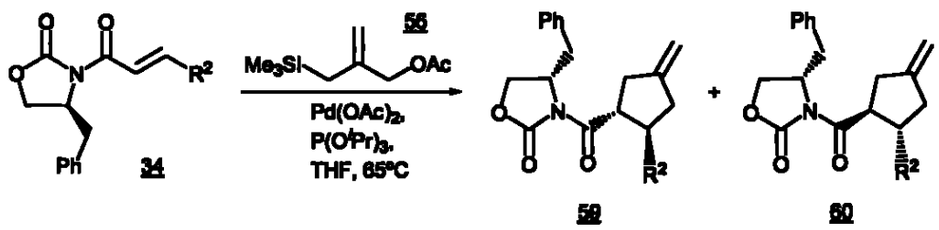
Esquema N

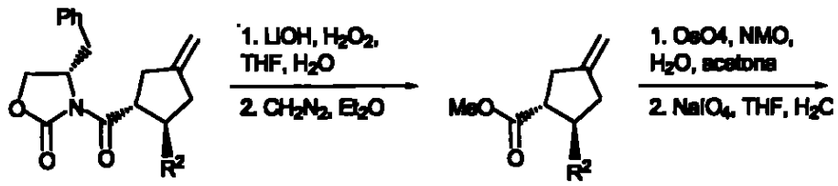


Los compuestos enantiomericamente puros se pueden preparar de los materiales de partida que llevan un grupo auxiliar quiral covalente unido conveniente utilizando transformaciones sintéticas similares a

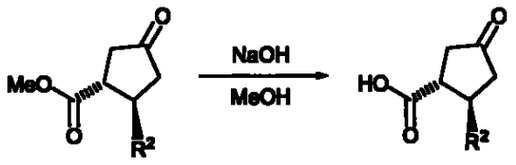
aquellas descritas más arriba. El Esquema de reacción O ilustra el uso de una oxazolidinona unida covalentemente a un grupo quiral auxiliar para la preparación de ciclopentanonas enantiomericamente puras de fórmula general 58. En este método de preparación, una aciloxazolidona α,β-insaturada de fórmula general 34, sintetizada como se muestra en el Esquema H, está sujeta a la reacción de cicloadicción del trimetilenemetano con el compuesto 56 como el descrito arriba en el Esquema de reacción N. Las aciloxazolidonas α,β-insaturada de fórmula general 59 son preparadas fácilmente de acuerdo a los métodos descritos en lo dispuesto en el Esquema de reacción H. Los compuestos de fórmula general 34 sometido a la cicloadicción de trimetilenemetano bajo las mismas condiciones que compuestos de fórmula general 50 (Esquema N) y los productos son los ciclopentanos diastereoisomericos 59 y 60. Los compuestos de fórmula general 59 y 60 son separados fácilmente de cada uno por métodos cromatográficos convencionales o por recristalización, y pueden ser convertidos a los compuestos de fórmula general 58 individualmente. Este proceso se ilustra en la parte inferior del Esquema de reacción O para el caso del ciclopentano con la estereoquímica absoluta mostrada en la fórmula 59. Los compuestos enantiomericamente puros de fórmula general 59 son primero hidrolizados para rendir a ácidos carboxílicos intermedios y (*S*)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona utilizando un reactivo tal como hidroperoxido de litio, típicamente generado in situ, en un sistema solvente adecuado tal como tetrahidrofurano acuoso. El ácido carboxílico formado es generalmente luego convertido a un metil éster 61 utilizando diazometano, trimetilsilildiazometano o cualquiera de los métodos de esterificación comúnmente empleados en síntesis orgánica. La olefina presente en los ésteres de fórmula general 61 está luego sujeta al método de oxidación del grupo saliente presentada en la descripción del Esquema de reacción N para rendir compuestos enantiomericamente puros de fórmula general 58. Las ciclopentanonas de fórmula general 58 pueden luego ser hidrolizadas, por ejemplo utilizando hidróxido de sodio en metanol, para rendir los ácidos carboxílicos de fórmula general 42 (r = 1, s = 1). Los ácidos de fórmula general 42 son finalmente convertidos a los compuestos de nuevo título de fórmula estructural I (Z = C) utilizando la metodología descrita arriba en los Esquemas de reacción K y L.

Esquema O





59 61



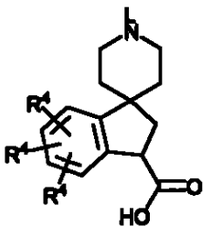
58 42 r=1, s=1

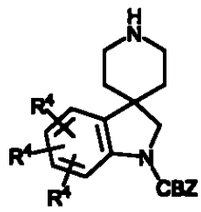
Cuando se desea preparar enantiomeros individuales de los nuevos compuestos del título de fórmula estructural I, es posible llevar a cabo una resolución de los compuestos de fórmula estructural I utilizando uno de los métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. Por ejemplo, los compuestos enantiomericamente puros (I) pueden ser preparados mediante cristalización de sales diastereoisomericas formadas a partir de los compuestos racémicos de fórmula estructural I y un ácido carboxílico ópticamente activo. Las dos sales diastereoisomericas son separadas por cristalización fraccional, luego los compuestos enantiomericamente puros de fórmula estructural I son regenerados por tratamiento con una base de las sales purificadas. Alternativamente, los compuestos racemicos de fórmula estructural I pueden ser resultos por el HPLC preparativo utilizando las columnas quirales comercialmente disponibles de fase estacionaria. Otra estrategia para la preparación de compuestos enantiomericamente puros de fórmula estructural I implica preparar compuestos enantiomericamente puros de fórmula general 2 antes de su uso en la reacción de formación del enlace de la amida descrita en el Esquema de reacción A. Los compuestos racémicos de fórmula general 2, o los intermedios utilizados para preparar los compuestos de fórmula 2 como los descritos en los Esquemas previos de reacción (p.e. ácidos 12, 19, 31, 42 y 46, o ésteres 11, 18, 28, 54, 55 y 58) pueden también ser resueltos utilizando los métodos clásicos previamente explicados.

Preparación de Intermedios de Piperidinas 4,4-Disustituidas

El Esquema P muestra ejemplos de intermedios de piperidinas 4,4-disubstituidas de fórmula general 1 utilizados como se indica en los ejemplos de la presente invención (3-1, 4-1, y 9-1). Los intermedios de piperidina 4,4-disubstituida de fórmula general P-1, P-2 y P-3 del Esquema P, que puede ser empleada para sintetizar los compuestos de esta invención, puede ser preparada de acuerdo a los métodos desarrollados en US 5,804,578 (Sep. 8, 1998), US 5,578,593 (Nov. 26, 1996), US 6,472,398 (Oct. 29, 2002), US 6,294,534 (Sep. 25, 2001), WO 01/70337, y WO 99/64002.

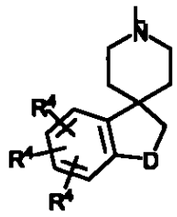
Esquema P

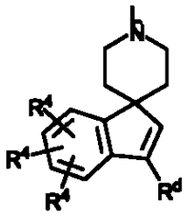


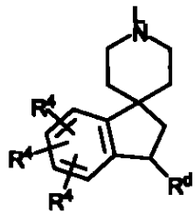


3-1 (R^4 = H, L=H)
9-1 (R^4 = H, L=Boc)

4-1 (R^4 = H)







P-1

P-2

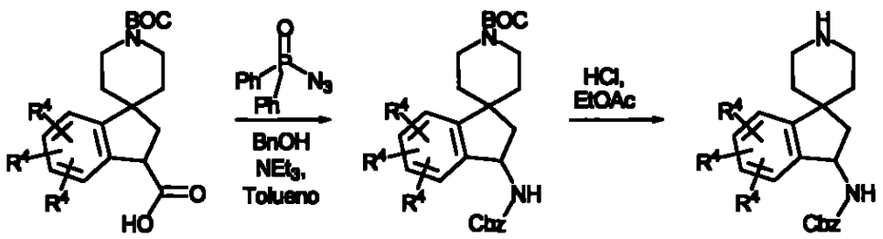
P-3

L es H ó un grupo protector
D es O, S, NR, NH, $NS(O)_2R$, S(O), ó $S(O)_2$, ó $CH(R^7)$
R^7 es $(CH_2)_n$ arilo $-C(O)R^2$, $-SO_2R^2$, $-C(O)NR^2{}_2$, $-CO_2R^2$, $-SO_2NR^2$, ó como se define en 5.804.578

R^d como se define en 5.804.578
R^4 es $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCO_2Me$, $-CON(R^2)_2$, -OTs, -OTf, CN, -SMe, tetrazol, piridina, $-Sn(Me)_3$ ó como se define en 5.804.578

El Esquema de reacción Q ilustra un método preferente para la síntesis de un compuesto de fórmula general 1 (X = C, Y = CHN(H)CBZ). En este método, un ácido carboxílico tal como 62 está sujeto a la reacción de Curtius para rendir un producto de fórmula general 63. La reacción se desarrolla por reacción del ácido 62 con difenilfosforil azida en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropilamina en un solvente tal como tolueno. El reagrupamiento es típicamente conducido a la temperatura de reflujo del solvente, por ejemplo 110°C, y el reagrupamiento es generalmente completado en periodos de 1-5 horas. El isocianato intermedio cuya forma es generalmente no aislada, pero está por turnos sujeto a una reacción in-situ con un alcohol adecuado tal como bencil alcohol para rendir un producto de fórmula general 63. El grupo *N*-BOC puede ser eliminado por cualquiera de los métodos conocidos tal como el tratamiento con un ácido prótico tal como ácido clorhídrico en un solvente orgánico inerte tal como etil acetato o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. El producto amina 64 puede ser utilizado como un acompañante de acoplamiento en el Esquema de reacción A.

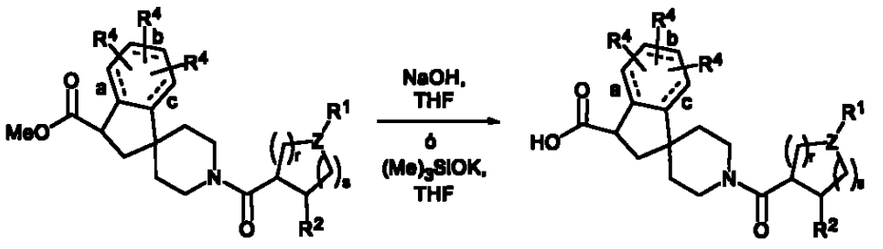
Esquema Q



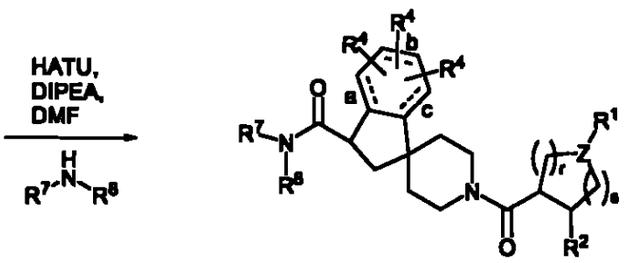
62 63 64

El Esquema de reacción R ilustra métodos generales para la elaboración del sustituyente Y siguiendo la unión de compuestos de fórmula estructural I (X = C, Y = $CHCO_2Me$) que se describió Esquema de reacción A. Por ejemplo, la conversion del metil éster al ácido carboxílico de fórmula estructural I (X = C, Y = $CHCO_2H$) puede ser afectada por dealquilación utilizando trimetilsilanolato potásico a temperatura ambiente en un solvente organico inerte tal como tetrahidrofurano durante un periodo de alrededor de 1 a 24 horas para suministrar, después de la acidificación, el correspondiente ácido carboxílico. En ciertos casos puede ser utilizada para efectuar esta misma transformación, una hidrólisis catalizada por una base, conocida para aquellos expertos en el arte. El ácido puede reaccionar más aún para formar una amida por tratamiento con una amina primaria o secundaria bajo una variedad de protocolos de acoplamiento de amidas tal como estos descritos en el Esquema A para suministrar un compuesto de fórmula estructural I (X = C, Y = $CHCONR^7R^8$).

Esquema R



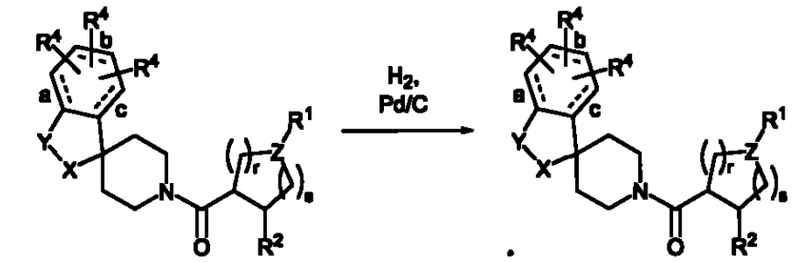
Formula I (X = C, Y = $CHCO_2Me$) Formula I (X = C, Y = $CHCO_2H$)



Formula I (X = C, Y = CHCONR^{7}R^8)

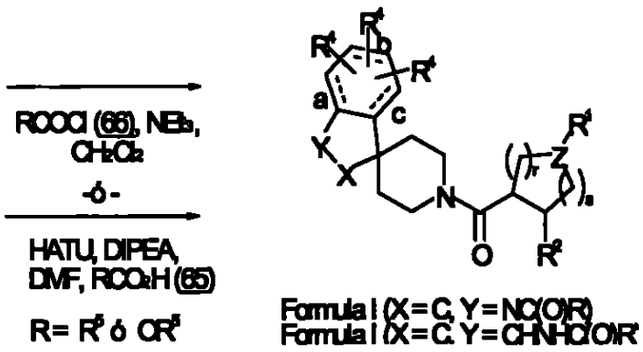
El Esquema de reacción S ilustra métodos generales para la elaboración del sustituyente Y siguiendo el conjunto de compuestos de fórmula estructural I (X = C, Y = N(H)CBZ o CHN(H)CBZ) como los descritos en el Esquema de reacción A. El compuesto *N*-CBZ protegido de fórmula estructural I (X = C, Y = N(H)CBZ o CHN(H)CBZ) es primero desprotegido por hidrogenólisis utilizando un catalizador paladio-carbono en un sistema solvente tal como metanol, etanol, ácido acético o mezclas de estos bajo una atmósfera de hidrógeno. El compuesto resultante de fórmula estructural I (X = C, Y = NH o $CHNH_2$) puede luego estar sujeto a uno o varios métodos de acilación conocidos en la química orgánica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula estructural I (X = C, Y = NH o $CHNH_2$) puede reaccionar con un ácido carboxílico 65 bajo una variedad de protocolos de acoplamiento de amida tal como estos descritos en el desarrollo del Esquema A para suministrar un producto de fórmula estructural I (X = C, Y = NC(O)R o CHNHC(O)R). Alternativamente, un compuesto de fórmula estructural I (X = C, Y = NH o $CHNH_2$) puede ser acilado utilizando un ácido clorhídrico derivado 66. La reacción de acilación es típicamente conducida en la presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina en un solvente aprótico tal como cloruro de metileno o DMF para rendir un producto de fórmula estructural I (X = C, Y = NC(O)R o CHNHC(O)R) como el mostrado en el Esquema S.

Esquema S



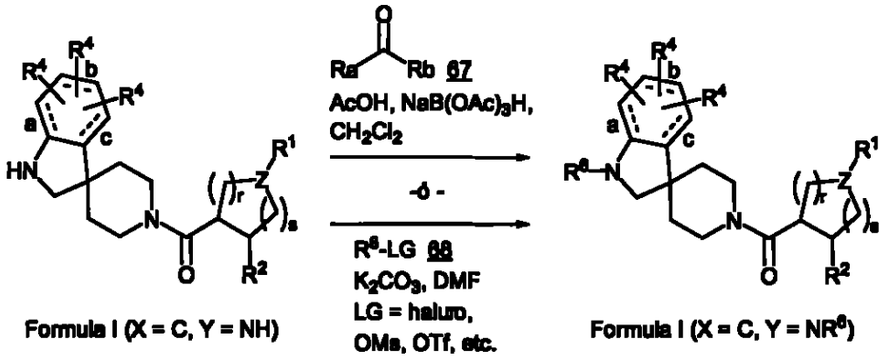
Formula I (X = C, Y = NCbz)
Formula I (X = C, Y = CHN(H)Cbz)

Formula I (X = C, Y = NH)
Formula I (X = C, Y = $CHNH_2$)



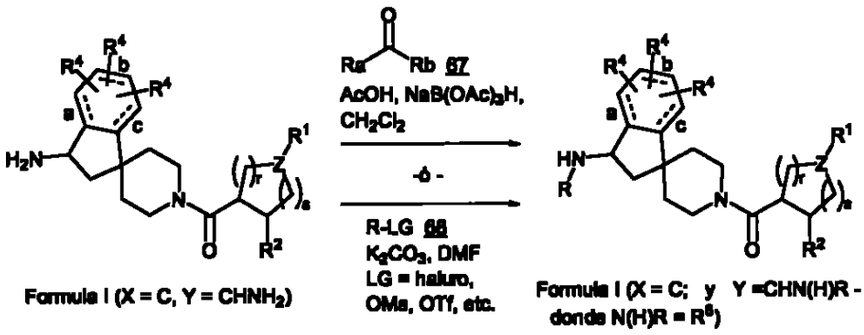
El esquema de reacción T ilustra métodos generales para la elaboración del sustituyente Y siguiendo el conjunto de compuestos de fórmula estructural I (X = C, Y = NH) como se describió en el precendente Esquema de reacción S. Por ejemplo, un compuesto de fórmula estructural I (X = C, Y = NH) puede estar sujeto a una o varias estrategias de alquilación conocidas en la química orgánica. Por ejemplo, el compuesto (I) (X = C, Y = NH) puede ser utilizado en una reacción de aminación reductiva con un apropiado carbonilo acompañante (67). La aminación reductiva se alcanza por formación inicial de una imina entre las aminas de fórmula I (X = C, Y = NH) y cualquier aldehido o cetona de fórmula 67. La imina intermedia es luego tratada con un agente reductor capaz de reducir los dobles enlaces carbono-nitrógeno, tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y es producido un producto alquilado de fórmula estructural I (X = C, Y = NR). Alternativamente, un compuesto de fórmula estructural (I) (X = C, Y = NH) puede ser directamente alquilado utilizando un agente alquilante tal como 68 en un solvente aprótico polar tal como DMF. En esta reacción, el grupo sustituto saliente, LG, de compuesto 68 es un grupo saliente tal como un haluro, mesilato o triflato y el producto es el compuesto de fórmula estructural I (X = C, Y = NR6).

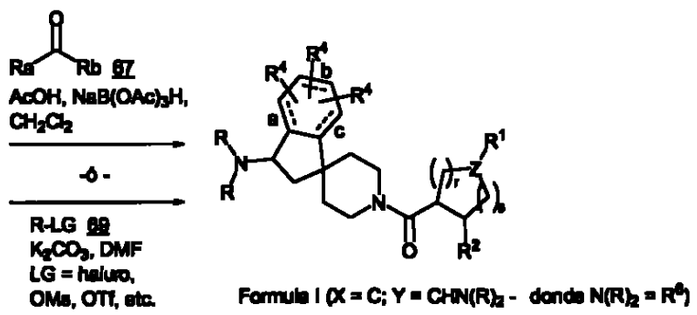
Esquema T



De una manera similar a las condiciones descritas en el Esquema de reacción T, compuestos de fórmula estructural I (X = C, Y = $CHNH_2$) pueden ser llevados a productos de fórmula estructural I (X = C, Y = CHN(H)R), y pueden ser más aún elaborados a productos de fórmula estructural I (X=C, Y= $CN(R)_2$), como se muestra en el Esquema U.

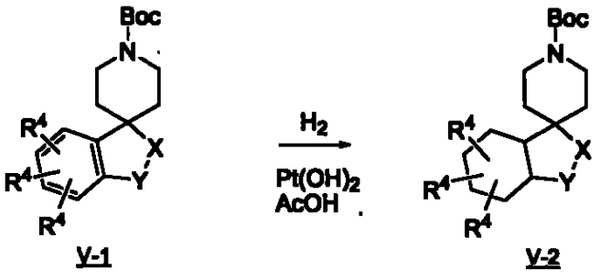
Esquema U





El esquema de reacción V ilustra un método general para reducir el anillo arilo de compuestos de fórmula general V-1 para suministrar compuestos ciclohexilos de fórmula general V-2. El anillo arilo de un compuesto de fórmula V-1 puede ser reducido por hidrogenación en presencia de un catalizador de óxido de platino (IV) en un solvente tal como ácido acético glacial a elevadas presiones, tal como 45 psi de hidrógeno gas.

Esquema V

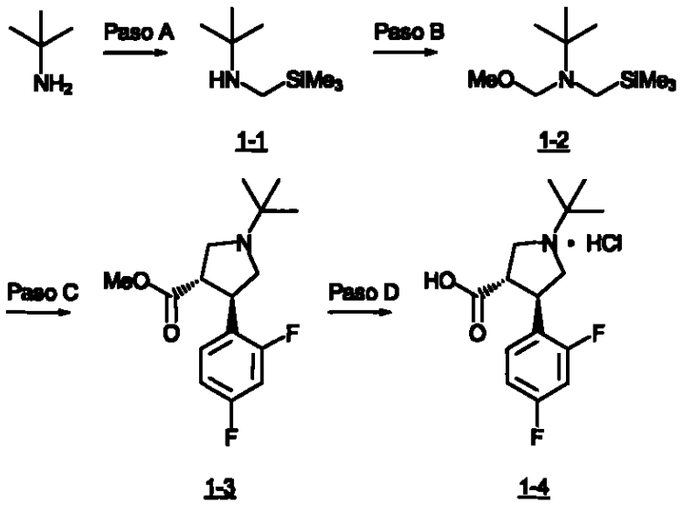


V-1 V-2

Los siguientes ejemplos se muestran para ilustrar la invención y no para ser interpretados como limitativos del ámbito de la invención en cualquier modo. La pirrolidina acida intermedia 1-4 fue preparada como se describe a continuación con los procedimientos generales descritos en los Esquemas J y G.

Preparación del Intermedio(1-4)

Ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico



Paso A: Preparación de *N*-*tert*-butil-*N*-(trimetilsililmetil)amina (1-1)

Una mezcla de *tert*-butilamina (18.0 mL, 171 mmol) y (clorometil)trimetilsilano (7.00 g, 57.1 mmol) fue calentada en tubo grueso de pared de vidrio a 200°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en NaOH 1 N y extraida 3 veces con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secadas ($MgSO_4$), y los volátiles

evaporados *in vacuo*. La destilación (presión atmosférica; ~135°C) del líquido residual dió el compuesto del título 1-1 como un líquido sin color.

Paso B: Preparación de *N*-*tert*-butil-*N*-(methoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)amina (1-2)

Se añadió *N*-*tert*-Butil-*N*-(trimetilsililmetil)amina 1-1 (8.47 g, 53.1 mmol) gota a gota, durante más de aproximadamente 30 min, *via* un embudo de adicción de presión compensada a una solución agitada de formaldehído acuoso (5.98 ml de un solución al 37 % en peso en agua, 79.7 mmol) a 0°C. Después de 45 min se añadió, el metanol (6.45 ml, 159.3 mmol) y la solución resultante fue saturada con carbonato potásico. Después de agitar vigorosamente durante aproximadamente 5 h, la fase acuosa fue eliminada. La fase orgánica fue saturada con carbonato potásico y agitada durante la noche. La mezcla de la reacción fue vertida en agua y extraida 3 veces con dietil eter. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados ($MgSO_4$) y los volátiles evaporados *in vacuo*. La destilación (alto vacío; ~70°C) del líquido residual rindió el compuesto del título 1-2 como un líquido sin color.

Paso C: Preparación de metil (3*R*,4*S*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato y metil (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (1-3)

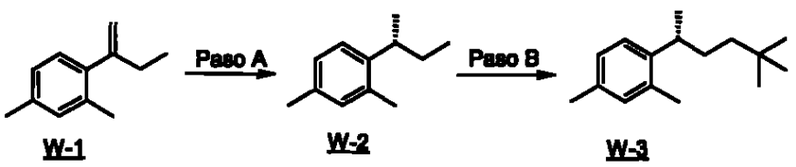
El ácido trifluoroacético (116 µL, 1.51 mmol) fue añadido a una solución del compuesto 1-2 (3.07 g, 15.1 mmol) y metil (2*E*)-3-(2,4-difluorofenil) prop-2-enoato (2.99 g, 15.1 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción fue vertida en bicarbonato sodico acuoso saturado y extraída tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (Na_2SO_4) y concentrados *in vacuo*. La purificación del residuo por cromatografía líquida a presión media y fase normal en sílica gel (gradiente de elucción; 0-9% metanol (contiene 10% v/v hidróxido amonico)/cloruro de metileno como eluyente) dió del compuesto del título 1-3 como una mezcla racémica. El compuesto racémico titulado fue resuelto en su componentes enantioméricos utilizando cromatografía líquida de alta presión con preparatorio quiral en la fase CHIRALPAK AD (5 % isopropanol/heptanos como eluyente) para dar en orden de elucción: metil (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato enantiomero como un aceite sin color seguido por metil (3*R*,4*S*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato enantiomero 1-3 como un aceite sin color.

Paso D: Preparación del ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico de la sal clorídrica (1-4)

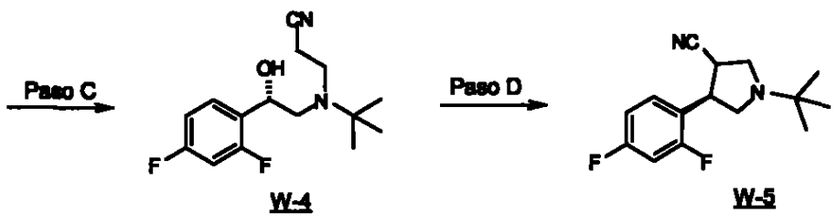
Una mezcla del metil (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato enantiomero 1-3 (1.37 g, 4.61 mmol) y de trimetilsilanolato de potasio (0.68 g, 5.30 mmol) en dietil éter (23 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió después una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etil acetato, los volátiles se evaporaron para dar 1-4, el cual fue utilizado sin más purificación en la preparación de los ejemplos detallados abajo.

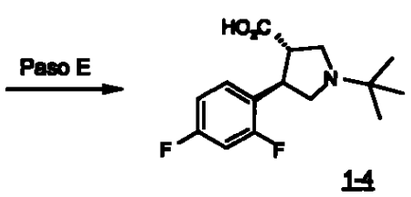
Alternativamente, el ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico (1-

Esquema W



4) puede ser preparado de acuerdo al procedimiento del Esquema W:





Paso A: Una solución de (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (131 ml, 1 M in tolueno), borano-*N,N*-dietilanilina (46.36 L) en MTBE (10 L) se calentó a 38-42 °C, luego se añadió una solución de 2-cloro-2',4'-di-fluoro-acetofenona W-1 (4891 g) en MTBE (16 L) durante 10 hr. La solución homogénea se agitó a 40 °C durante una hora, luego se permitió un enfriamiento a 18°C y se agitó durante la noche. Se añadió metanol (2.3 L) durante 60 min, manteniéndose la temperatura a <20 °C con enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó 30 min, luego se añadió HCl ac 5.0 N (10 L) durante 30 min, mientras se manteniene la temperatura a 22-25 °C con enfriamiento. Después de agitar 30 min, las fases fueron separadas, y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, luego se concentró *in vacuo* para obtener una solución del compuesto W-2.

Paso B: El compuesto W-2 en la solución MTBE del Paso A (5040 g, 98 wt%, 25.67 mol) se diluyó con metanol (5 L), luego se añadió *tert*-butilamina (25 L). La mezcla se enfrió a 25 °C, se añadieron pellets de NaOH sólido (1048 g), y la mezcla de reacción resultante se agitó y se templó a reflujo. Después de 12-20 hr a reflujo, la mezcla se concentró *in vacuo* a 1/3 del volumen, luego fue

añadido agua (5 l) y MTBE (20 l). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se re-extrajo con MTBE (2 x 2 l). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 L), y luego se concentró *in vacuo*. Se añadió heptano (40 l) y se continuo la concentración hasta el volumen de 20l. La mezcla se calentó a ~90 °C para disolver todos los sólidos, luego se dejó enfriar a 22 °C para cristalizar durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se agitó12-15 h, luego se filtró. El filtrado resultante se lavó con heptano frío (2 x 5 L), luego se secó *in vacuo* a 35 °C para obtener el compuesto W-3.

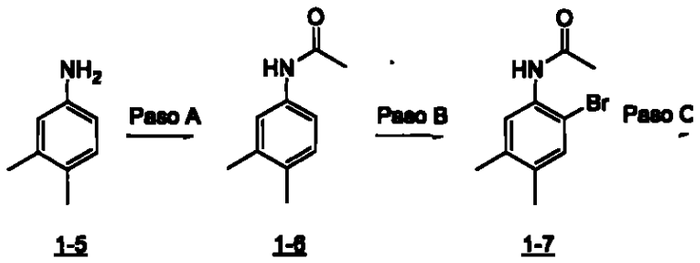
Paso C: Una mezcla del compuesto W-3 (5.205 kg, 99.9%, 22.68 mol) y acrilonitrilo (26.9 l, 408 mol) se calentó a reflujo (~77 °C) bajo atmósfera nitrógeno. Después de calentar durante 20 h (~90% conversión), se añadió un equivalente de etanol (1.32 L, 22.68 mol) y se añadió formamida (0.9 L, 22.68 mol) y se continuó calentado durante 12 h. Después de enfriar a 22 °C, la solución se concentró a 12 l mediante destilación (80-90 torr a 20-22 °C temperatura de la cuba), y el residuo resultante se diluyó con isopropil acetato (22 L) y se re-concentró (55-75 torr y 22-27 °C temperatura de la cuba). Esto fue repetido. Luego el residuo se diluyó con isopropil acetato hasta un volumen total de 34 l, y el supernatante se filtró utilizando un filtro de porosidad 10-15 µm. La torta filtrada se lavó con isopropil acetato, y el filtrado se diluyó con un total de 24 l de isopropil acetato. El filtrado combinado (~54 L) se lavó con una solución hecha de agua (31.2 L), ácido acético (52 ml, 4 mol%), y salmuera saturada (3.1 L), seguido de un lavado de NaCl acuoso al 12% (2 x 34 L). La capa orgánica se concentró (15-45 torr y 5-29 °C) a un volumen de ~15 l y se enrasó con 5 x 6 l *n*-heptano, durante este tiempo el producto cristalizó. La mezcla se diluyó con *n*-heptano a un volumen de 23 l y se agitó a 0-5 °C durante 1-3 días hasta una concentración de10 g/18 l, luego se filtró y se lavó con) *n*-heptano (14 l) frío (5 °C). La torta húmeda se secó *in vacuo* a 20 °C con una barrida de nitrógeno para rendir el compuesto W-4.

Paso D: Una solución del compuesto W-4 (5.73 kg, 99.9%, 20.28 mol) en THF seco (31.3 L) se enfrió a -20 °C, luego se añadió cloro dietilfosfato (3.79 kg, 21.29 mol) . Se añadió lentamente LiHMDS (1.35 M en una solución THF ; 31.5 L, 42.58 mol) durante 1.5 h mientras se mantiene la temperatura de reacción a-15 °C. Después de agitar a -15°C durante 2 h, la mezcla de reacción se paró con agua (50.6 L) a <15 °C y se extrajo con n-heptano (40.5 L) a 20 °C. La capa orgánica se lavó con una solución al 10% NaClac (52 L), y se extrajo con una solución de HCl 3 N (40.6 L, 121.8 mol) con enfriamiento para conseguir una temperatura <35 °C. La capa acuosa (58 L) se ajustó a pH 11-12 con NaOH ac al 50% (6.13 L, 116.1 mol) y se extrajo con n-heptano (54 L). La fase orgánica se lavó una vez con una solución de NaCl acuoso al 10% (26 L) y la solución de heptano resultante contiene el compuesto W-5 que se utilizó en el Paso E.

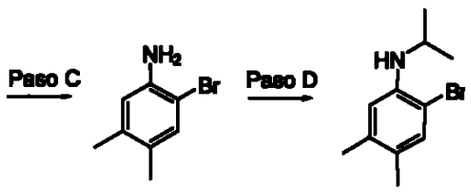
Paso E: La solución del compuesto W-5 (4.88 kg, 18.46 mol) en *n*-heptano (~65 L total) del Paso D se cambió de solvente a etanol (~20.6 L total). A esta solución se añadió NaOH ac al 50% (2.7 L, 51.15 mol) durante 2 min con agitación. Tras una adición de NaOH, la temperatura de la mezcla alcanzó entre 16 a 34 °C. La mezcla luego se calentó a reflujo (78-80 °C) bajo nitrógeno durante 5-6 h. Después de enfriar a 20 °C, la solución se diluyó con etanol (25.4 L) y metanol (40.6 L). La solución se

enfrió luego a 12 °C; el pH se ajustó a un patente pH 6.8 con H_2SO_4 al 96% (1.42 L, 25.6 mol), mientras se mantuvo la temperatura a ~20 °C. La mezcla de sulfato de sodio se filtró a través de una cama de Solka-Floc® (5 kg) y polvos anhidros de Na_2SO_4 (4 kg), y se lavó con EtOH:MeOH (20 L) en relación 1:1. El filtrado se filtró, se concentró y se cambió el solvente a una solución de 2-propanol (~15 l volumen). La mezcla resultante se calentó a reflujo (~80 °C) durante 2 h, luego se enfrió a 16 °C. Se añadió MTBE (30.4 L, 3 vol relativo a IPA) se añadió a la mezcla durante 5 h. Después de agitar a 16-17 °C durante 3 días, la mezcla resultante se filtró y se lavó con 12 l IPA:MTBE en relación 1:3. Los sólidos se secaron *in vacuo* (150 torr) a 50 °C con una barrida de nitrógeno para dar compuesto 1-4.

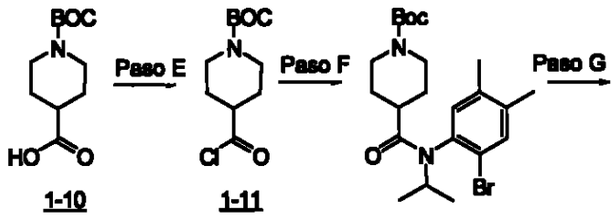
ESQUEMA 1



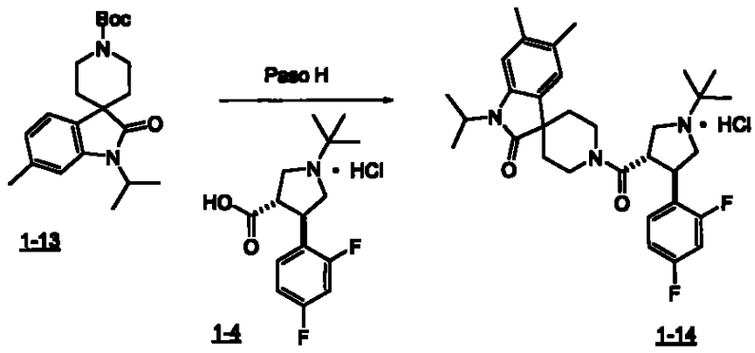
1-5 1-6 1-7



1-8 1-9



1-10 1-11 1-12



1-13 1-4 1-14

EJEMPLO 1

Preparación de (1-14)

Paso A: Preparación de *N*-(3,4-dimetilfenil)acetamida (1-6)

Se añadió anhídrido Acético (38.9 ml, 412 mmol) a una solución agitada de 3,4-dimetilanilina 1-5 (10.0 g, 82.5 mmol) en piridina (150 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a aproximadamente 60°C durante 2h, los volátiles fueron eliminados *in vacuo*, y el residuo se dividió entre dietil éter y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para rendir el 1-6 como un sólido blanco cristalino.

Paso B: Preparación de *N*-(2-bromo-4,5-dimetilfenil)acetamida (1-7)

Se añadió bromina (5.08 ml, 99.1 mmol) durante 1h a una solución agitada de *N*-(3,4-dimetilfenil)acetamida 1-6 (13.5 g, 82.6 mmol) en ácido acético (200 ml) a aproximadamente 15°C. Después de 15 minutos, se añadió agua (400 ml) hasta que no se observó mas precipitación. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (hasta blanco) y se secó *in vacuo* para rendir el 1-7 como un sólido cristalino blanco.

Paso C: Preparación de 2-bromo-4,5-dimetilanilina (1-8)

Se añadió hidróxido de potasio (15.9 g, 284 mmol) a una solución agitada de *N*-(2-bromo-4,5-dimetilfenil)acetamida (1-7) (17.2 g, 71.0 mmol) en metanol (350 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a aproximadamente 80°C durante 18h, la mezcla de reacción se enfrió y los volátiles orgánicos se eliminaron *in vacuo*. La fase acuosa que permanece se diluyó con agua adicional (65 ml) y el producto sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para rendir el 1-8 como un sólido blanco.

Paso D: Preparación de 2-bromo-*N*-isopropil-4,5-dimetilanilina (1-9)

Una solución de acetona (5.60 ml, 76.3 mmol) y ácido de azufre acuoso 4M (5.20 ml, 20.8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 2-bromo-4,5-dimetilanilina 1-8 (13.9 g, 69.3 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a aproximadamente 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (2.62 g, 69.3 mmol) cuidadosamente y la mezcla resultante se dejó templar a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se paró por una adición secuencial cuidadosa de agua (25 ml) y pellets de hidróxido de sodio(hasta que es fuertemente alcalina). La mezcla de reacción se extrajo con *tert*-butil metil éter (150 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el 1-9 como un aceite naranja, pálido, limpio.

Paso E: Preparación de *tert*-butil 4-(clorocarbonil)piperidina-1-carboxilato (1-11)

Fueron añadidos oxalil cloruro (32.7 ml de una solución 2 M en cloruro de metileno, 65.4 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) a una solución agitada de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4- carboxílico 1-10 (10.0 g, 43.6 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a aproximadamente 0°C. Después de 1h, los volátiles fueron eliminados *in vacuo*, azeotropando dos veces con tolueno para rendir el 1-11 como un aceite naranja. El compuesto 1-11 se disolvió en cloruro de metileno para generar 43.6 ml de una solución 1M y utilizado como tal en reacciones subsecuentes.

Paso F: Preparación de *tert*-butil 4-{[(2-bromo-4,5-dimetilfenil)(isopropil)-amino]carbonil}piperidina-1-carboxilato (1-12)

Se añadieron *N,N*-dimetilanilina (7.12 ml, 56.2 mmol) seguido de *tert*-butil 4-(clorocarbonil)piperidina-1-carboxilato 1-11 (42.1 ml de una solución 1 M en cloruro de metileno, 42.1 mmol) mezcla bien agitada de 2-bromo-*N*-isopropil-4,5-dimetilanilina 1-9 (6.80 g, 28.1 mmol) y *N,N*-dimetilamino-piridina (172 mg, 1.40 mmol) a aproximadamente 0°C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre dietil éter y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con ácido hidroclórico acuoso 1 N, bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-40% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el 1-12 como un sólido blanco.

Paso G: Preparación de (1-13)

Una mezcla agitada de *tert*-butil 4-{[(2-bromo-4,5-dimetilfenil)(isopropil)amino]carbonil}piperidina-1-carboxilato 1-12 (3 g, 6.52 mmol), bis(dibencilideneacetona)paladio (187 mg, 0.326 mmol), racemico 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (309 mg, 0.496 mmol) y sodio *tert*-butoxido (954 mg, 9.93 mmol) en dioxano (100 ml) se calentó a aproximadamente 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido hidroclórico acuoso 2N y se extrajo tres veces con dietil éter. Los extractos combinados etereos se lavaron con salmuera, se

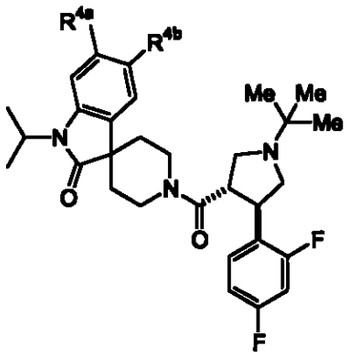
208

secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-40% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el 1-13 como un sólido blanco sucio.

Paso H: Preparación de (1-14)

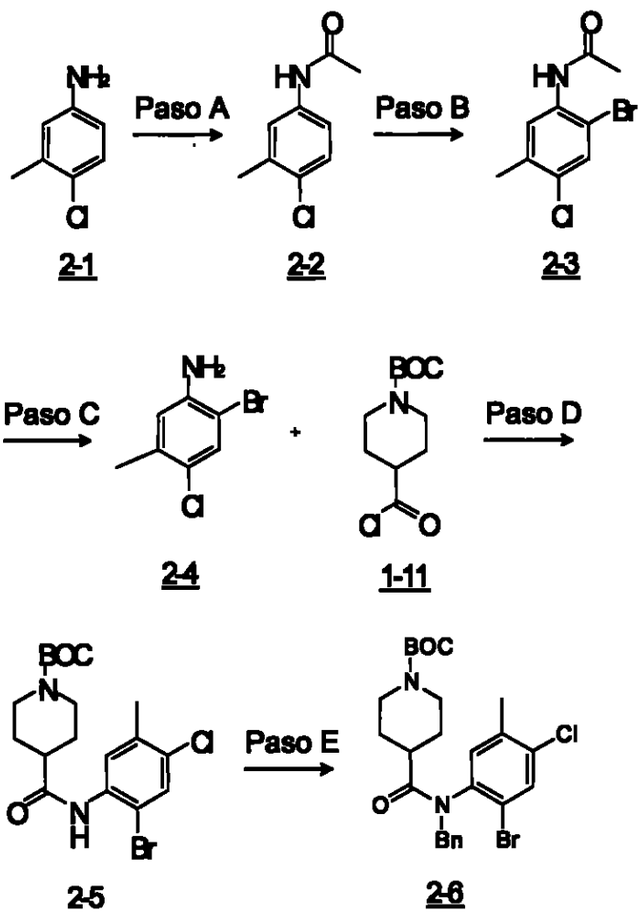
Se añadió cloruro de hidrógeno (4 ml de una solución 4 M en dioxano, 4 mmol) a una solución agitada de 1-13 (128 mg, 0.344 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 1h, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad *in vacuo* y se re-disolvió en cloruro de metileno (5 ml). Se añadieron sucesivamente clorhidrato del ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico 1-4 (100 mg, 0.313 mmol), e clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazole hidrato (57.0 mg, 0.375 mmol), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (72.0 mg, 0.375 mmol) y 4-metilmorfolina (0.155 ml, 1.42 mmol). Después se envejeció a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% metanol/cloruro de metileno como eluyente) rindió un sólido blanco, el cual se disolvió en la mínima cantidad de cloruro de metileno y se acidificó con cloruro de hidrógeno (solución 1M en dietil éter). Los volátiles fueron eliminados *in vacuo* para rendir el 1-14 como un sólido blanco (*m/z* (ES) 538 (MH^+)).

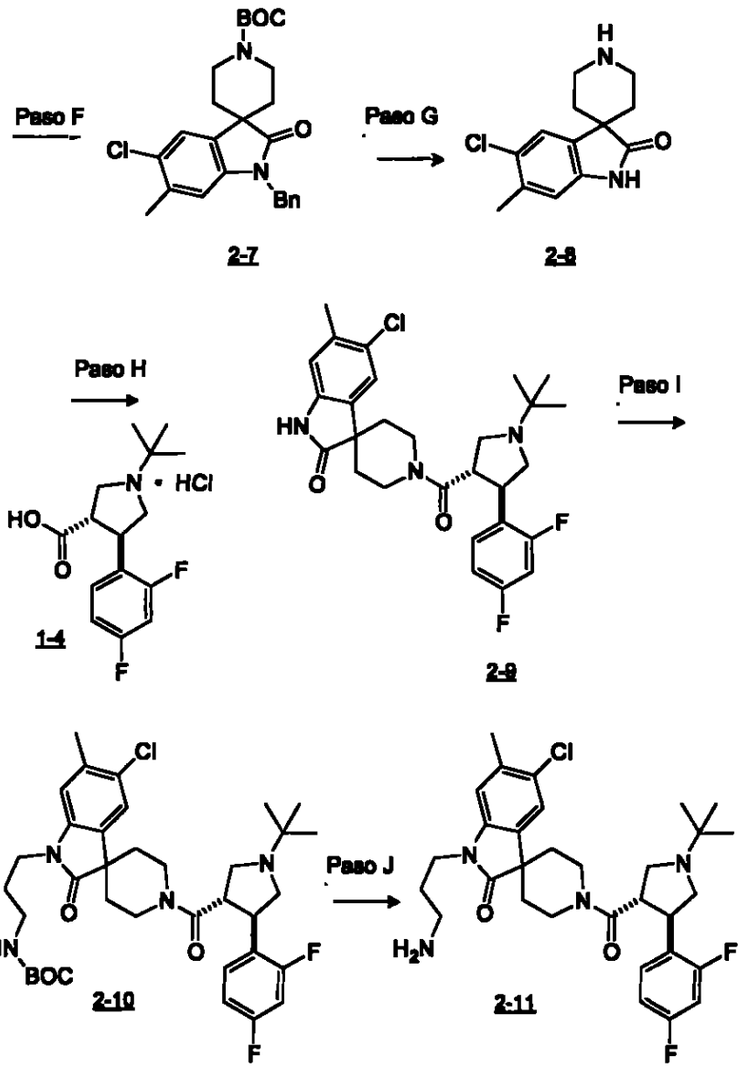
Siguiendo procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1, los compuestos siguientes fueron preparados:



Ej. #	R^{4a}	R^{4b}	Ion padre *m/z* (M+H)
2	Cl	H	544
3	H	Cl	544
4	Me	H	524
5	H	Me	524
6	Cl	Me	558
7	Me	Cl	558
8	H	H	510
9	F	H	528
10	NH_2	H	525
11	H	NH_2	525
12	H	F	528
13	H	CN	535
14	H	Br	590
15	H	I	636
16	Me	NH_2	539
17	NH_2	Me	539
18	H	OH	526
19	H	NMe_2	553
20	H	OMe	540

Esquema 2


NH2
Paso A
HN
O
Paso B
Br
Cl
2-1
2-2
2-3
Paso C
Paso D
BOC
N
O
2-4
1-11
H
Bn
Paso E
2-5
2-6



EJEMPLO 21

Preparación de (2-11)

Pasos A-D: Preparación de *tert*-butil 4-{[(2-bromo-4-cloro-5-metilfenil) amino]carbonil}piperidina-1-carboxilato (2-5)

Se preparó *Tert*-butil 4-{[(2-bromo-4-cloro-5-metilfenil)amino]carbonil}-piperidina-1-carboxilato 2-5 a partir de 4-cloro-3-metilanilina 2-1 siguiendo un procedimiento similar al descrito para 4-{[(2-bromo-4,5-dimetilfenil)(isopropil)amino]carbonil}piperidina-1-carboxilato 1-12.

Paso E: Preparación de *tert*-butil 4-{[bencil(2-bromo-4-cloro-5-metilfenil)amino]carbonil}piperidina-1-carboxilato (2-6)

Se añadió hidruro de sodio (193 mg, 8.06 mmol) a una solución agitada de *tert*-butil 4-{[(2-bromo-4-cloro-5-metilfenil)amino]carbonil}piperidina-1-carboxilato 2-5 (2.90 g, 6.72 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se envejeció durante 30 min. Se añadió bromuro de bencilo (1.20 ml, 10.1 mmol) y después de 1h, la mezcla de reacción se vertió en ácido hidroclórico acuoso 2 N y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% acetona/cloruro de metileno como eluyente) rindió el 2-6 como un sólido blanco.

Paso F: Preparación (2-7)

El compuesto 2-7 se preparó a partir de *tert*-butil 4-{[bencil(2-bromo-4-cloro-5-metilfenil)amino]carbonil}piperidina-1-carboxilato 2-6 siguiendo un procedimiento similar al descrito para 1-13.

Paso G: Preparación de (2-8)

Se calentó una solución de 2-7 (1.18 g, 2.68 mmol) y anisol (1.45 ml, 13.4 mmol) en trifluoroácido acético/ ácido de azufre concentrado (20:1, 157.5 ml) en un tubo de presión a aproximadamente 110°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles fueron eliminados *in vacuo*. El residuo se neutralizó con hidróxido de sodio 2,5 N acuoso y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para rendir el 2-8 como una goma naranja.

Paso H: Preparación (2-9)

El compuesto 2-9 se preparó a partir de 2-8 siguiendo un procedimiento similar al descrito para 1-14.

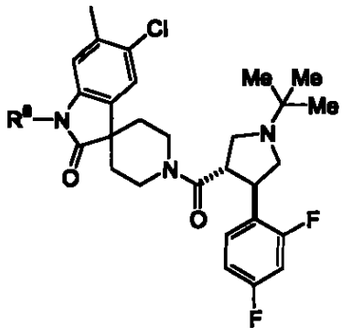
Paso I: Preparación de (2-10)

Se añadió hidruro de sodio (4.00 mg, 0.174 mmol) a una solución agitada de 2-9 (60.0 mg, 0.116 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a aproximadamente 0°C. Después de 15 min, se añadió *tert*-butil 2-bromopropilcarbamato (83.0 mg, 0.349 mmol) y la mezcla resultante se envejeció a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 60%-100% acetona/cloruro de metileno rindió el 2-10 como un sólido blanco.

Paso J: Preparación de (2-11)

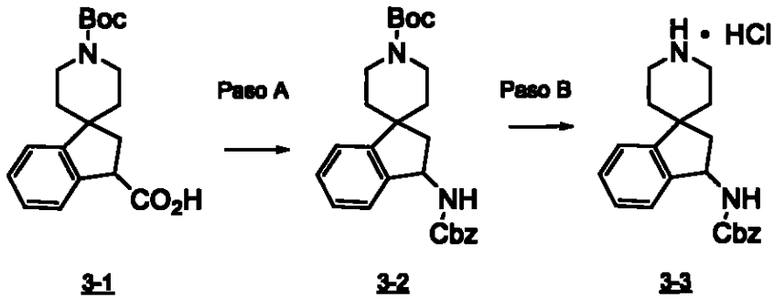
Se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml de un dioxano 4M, 1 mmol) a una solución agitada de 2-10 (30 mg, 45 μmol) en cloruro de metileno (0.5 ml) a temperatura ambiente. Después 1h, los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y el residuo se trituró con dietil éter/hexanos para rendir el 2-11 como un polvo blanco (*m/z* (ES) 574 (MH^+)).

Siguiendo procedimientos similares al descrito arriba en el ejemplo 21, los compuestos siguientes fueron preparados:

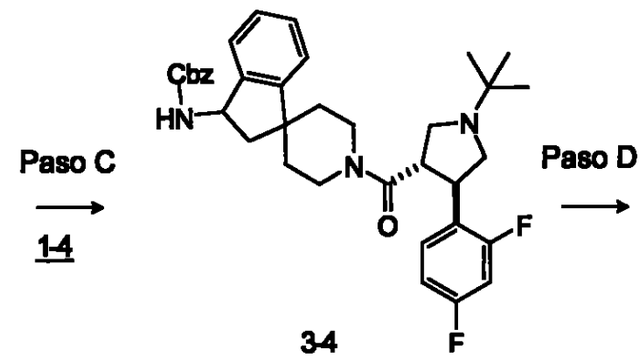


Ej. #	R^6	Ion padre *m/z* (M+H)
22	$-CH_2CH_2NH_2$	559
23	$-CH_2CH_2NHBoc$	516* * (M-^{t}Bu+H)
24	$-CH_2CH_2NMe_2$	587
25	$-(CH_2)_3NHC(O)Me$	573
26	$-CH_2CH_2CH_2NHBoc$	673
27	-CH(Me)CN	569
28	$-CH(Me)CO_2tBu$	644
29	$-CH(Me)CO_2H$	588
30	$-CH(Me)CH_2Me$	572
31	-CH(Me)Ph	620
32	$-CH_2Ph$	572
33	H	516

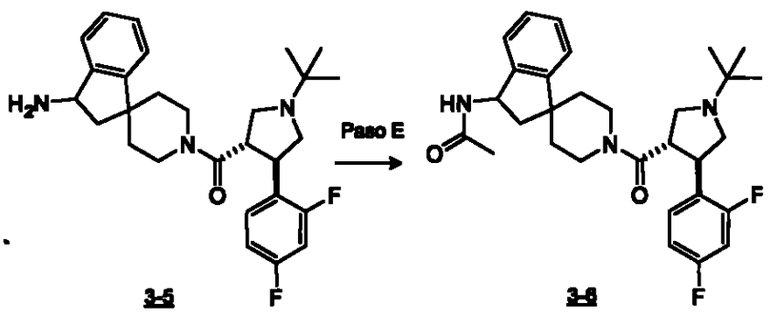
ESQUEMA 3



3-1 3-2 3-3



3-4



3-5 3-6

EJEMPLO 34

Preparación de (3-6)

Paso A: Preparación de (3-2)

Se añadió difenilfosforil azida (1.95 ml, 9.05 mmol) a una solución agitada del compuesto 3-1 (2.50 g, 7.54 mmol) y trietilamina (1.47 ml, 10.5 mmol) en tolueno (35 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 85°C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bencil alcohol (0.94 ml, 9.08 mmol) y la solución resultante se envejeció a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido hidroclórico acuoso 1 N y se extrajo tres veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentrron *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-40% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 3-2 como un aceite sin color.

Paso B: Preparación de (3-3)

Una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etil acetato (20 ml) se añadió a una solución agitada del compuesto 3-2 (2.69 g, 6.17 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a aproximadamente 0°C. Después de 2 h, los volátiles se evaporaron *in vacuo*, y el residuo en bruto se trituró dos veces con dietil éter seco para dar el compuesto 3-3 como un sólido sin color.

Paso C: Preparación de (3-4)

Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (1.09 ml, 6.26 mmol) a una solución agitada de clorhidrato del ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico 1-4 (0.671 g, 2.09 mmol), compuesto 3-3 (0.705 g, 2.09 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.954 g, 2.51 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-9% metanol (contiene 10% v/v hidroxido de amonio)/cloruro de metileno como eluyente) proporcionó el compuesto 3-4 como una espuma sin color.

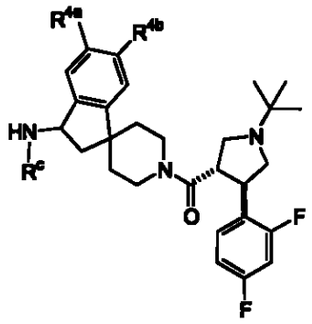
Paso D: Preparación de (3-5)

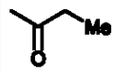
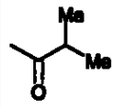
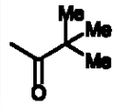
Una mezcla del compuesto 3-4 (2.09 mmol) y hidroxido de paladio (II) (0.126 g) en etanol/ ácido acético glacial (1:1, 8 ml) se hidrógeno a presión atmosférica durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de una columna corta de celita®, eluyendo copiosamente con etanol. El filtrado se evaporó y el residuo se dividió entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se re-extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-9% metanol (contiene 10% v/v amonio hidroxido)/cloruro de metileno como eluyente) proporcionándose el compuesto 3-5 como una espuma sin color.

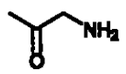
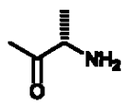
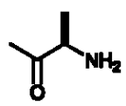
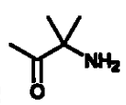
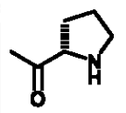
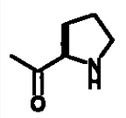
Paso E: Preparación de (3-6)

Se añadió cloruro de acetilo (11.4 µL, 160 µmol) a una solución agitada de compuesto 3-5 (50.0 mg, 107 µmol) y trietilamina (44.7 µL, 321 µmol) en cloruro de metileno a aproximadamente 0°C. La mezcla resultante se dejó templar a temperatura ambiente y se envejeció durante 18h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante fase reversa preparativa de cromatografía líquida de alta resolución en YMC Pack Pro fase C18 (gradiente de elución; 0%-100% acetonitrilo/agua como eluyente, 0.1% TFA modificador) seguido de liofilización para dar el compuesto 3-6 como un sólido floculento sin color (*m/z* (ES) 510 ((MH^+))).

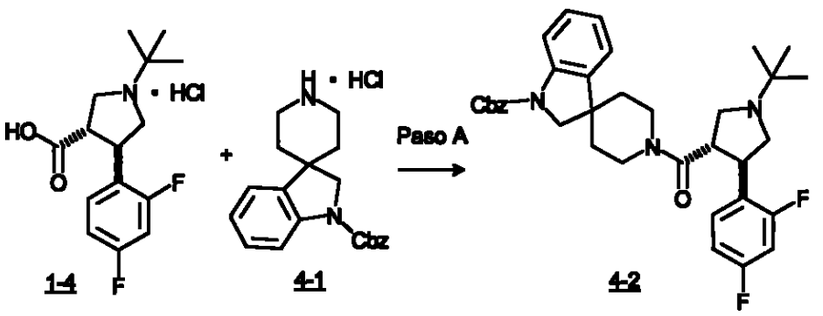
Siguiendo procedimientos similares al descrito arriba en el ejemplo 34, los compuestos siguientes fueron preparados:

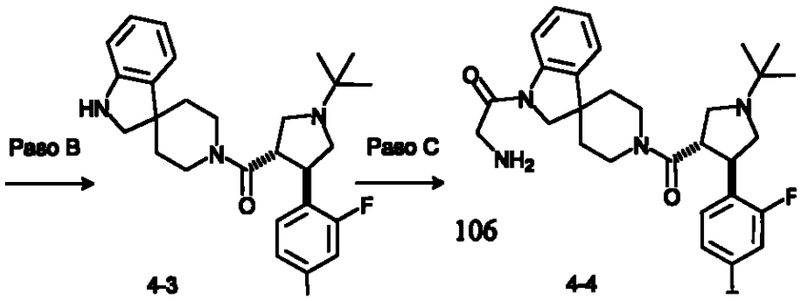


Ej. #	R^{4a}	R^{4b}	R^c	Ion padre *m/z* (M+H)
35	Me	Me		538
36	H	H		524
37	H	H		538
38	H	H		552

39	H	H		525
40	H	H		539
41	H	H		539
42	H	H		553
43	H	H		565
44	H	H		565

ESQUEMA 4





218

EJEMPLO 45

Preparación de (4-4)

Paso A: Preparación de (4-2)

Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (1.50 ml, 8.61 mmol) a una solución agitada de clorhidrato del ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico 1-4 (0.921 g, 2.87 mmol), compuesto 4-1 (1.03 g, 2.87 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (1.31 g, 3.45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-9% metanol (contiene 10% v/v amonio hidroxido)/cloruro de metileno como eluyente) proporcionándose el compuesto 4-2 como una espuma sin color.

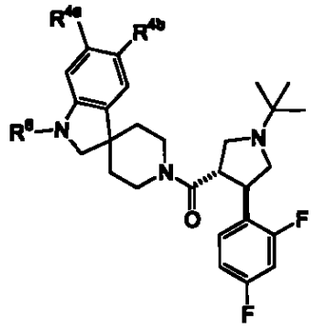
Paso B: Preparación de (4-3)

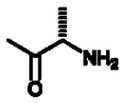
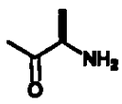
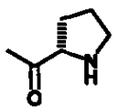
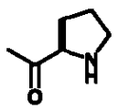
Una mezcla del compuesto 4-2 (2.87 mmol) y hidroxido de paladio (II) (0.169 g) en etanol/ ácido acético glacial (1:1, 10 ml) se hidrógeno a presión atmosférica durante 18h. La mezcla resultante se filtró a través de una columna corta de celita®, eluyendo copiosamente con etanol. El filtrado se evaporó y el residuo se dividió entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se re-extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-9% metanol (contiene 10% v/v hidróxido de amonio)/cloruro de metileno como eluyente) proporcionándose el compuesto 4-3 como una espuma sin color.

Paso C: Preparación de (4-4)

Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (27.9 µL, 160 µmol) a una solución agitada de *N*-Boc-Glicina (11.3 mg, 64.5 µmol), compuesto 4-3 (24.2 mg, 53.4 µmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (30.5 mg, 80.2 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.75 ml) a temperatura ambiente. Después 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo*. El residuo en bruto se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) al cual se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etil acetato (1 ml) . Después de 1.5 h, los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa preparativa en YMC Pack Pro fase C18 (gradiente de elución; 0%-100% acetonitrilo/agua como eluyente, 0.1% TFA modificador). La liofilización de las fracciones purificadas dieron el compuesto 4-4 como un sólido floculento sin color (*m/z* (ES) 511 (MH^+)).

Siguiendo procedimientos similares al descrito arriba en el ejemplo 45, los compuestos siguientes fueron preparados:

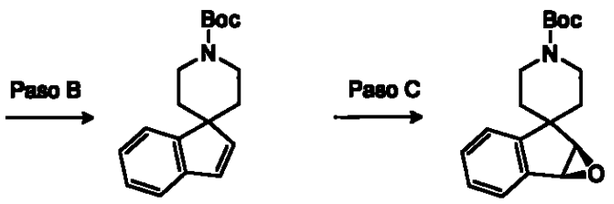


Ej. #	R4a	R4b	R6	Ion padre m/z (M+H)
46	H	H		496
47	H	H		525
48	H	H		525
49	H	H		551
50	H	H		551

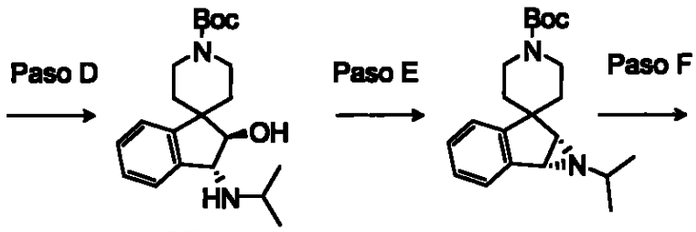
Esquema 5



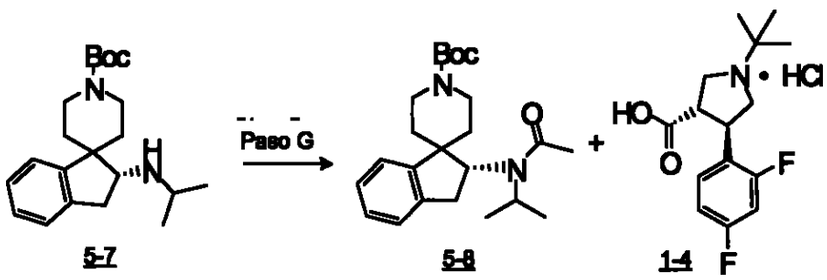
5-1 5-2



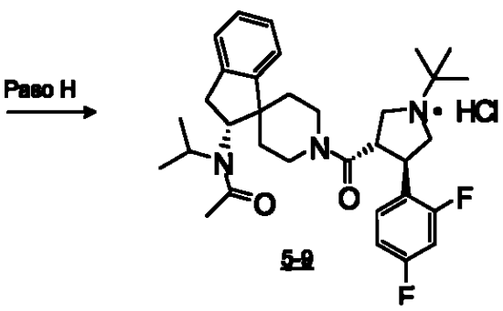
5-3 5-4



5-5 5-6



5-7 5-8 1-4



5-9

EJEMPLO 51

Preparación de (5-9)

Paso A: Preparación de *tert*-butil bis(2-cloroetil)carbamato (5-2)

Durante un periodo de 3 h, se añadió trietilamina (1000 ml) a una solución de di-*tert*-butil dicarbonato (1121 g, 5.2 mol) e clorhidrato de *N,N*-bis(2-cloroetil)amina 5-1 (1.00 kg, 5.64 mol) en cloruro de metileno (3600 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se filtró, aumentando el volumen de la torta con cloruro de metileno. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró a través de sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (10% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 5-2 como un aceite amarillo pálido.

Paso B: Preparación de (5-3)

Se añadió *n*-Butillitio (1785 ml de una solución 2.5 M en hexanos, 4.46 mol) durante 2 h a una solución agitada de indeno (568 g, 4.90 mmol) en tetrahidrofurano (3572 ml) a aproximadamente 0°C. Se añadió litio bis(trimetilsilil)amida (5768 ml de una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 5.77 mol) durante un periodo de 2.5 h (manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 5°C). Entonces se añadió una solución de *tert*-butil bis(2-cloroetil)carbamato 5-2 (1244.5 g, 5.16 mol) en tetrahidrofurano (3572 ml) durante un periodo de 2.5 h (manteniéndose de nuevo la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 5°C). Se permitió a la solución resultante templarse lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción fue vertido en agua y extraído con *iso*propil acetato. La fase orgánica se trató con carbono Darco® (365 g), sulfato de magnesio (365 g) y silica gel (183 g) y se agitó durante 1 h. La solución se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto, el cual fue recristalizado en hexano para rendir el compuesto 5-3 como cristales blancos.

Paso C: Preparación de (5-4)

Se añadió cloruro de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-Di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexano diamino-manganeso (III) (110 mg, 0.175 mmol) a una solución agitada del compuesto 5-3 (11.0 g, 3.50 mmol) en cloruro de metileno (30.0 ml) a temperatura ambiente seguido de 4-fenilpiridina N-oxido (180 mg, 1.05 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió hipoclorito de sodio (7.01 ml de una solución acuosa 1.0 M, 7.01 mmol). Después de 2 h más, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*.

La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el 5-4 como un sólido blanco.

Paso D: Preparación de (5-5)

222

Se calentó una solución del compuesto 5-4 (1.43 g, 4.75 mmol) en *iso*propilamina (30 ml) en un tubo sellado a aproximadamente 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 20%-60% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 5-5 como un sólido blanco.

Paso E: Preparación de (5-6)

Se añadió trietilamina (1.00 ml, 7.12 mmol) seguido de metanosulfonil cloruro (0.440 ml, 5.69 mmol) a una solución agitada del compuesto 5-5 (1.71 g, 4.74 mmol) en dicloroetano (30 ml) a aproximadamente 0°C. Después de agitar a aproximadamente 60°C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-25% acetona/cloruro de metileno como eluyente) para rendir el compuesto 5-6 como un sólido blanco.

Paso F: Preparación de (5-7)

Se hidrogenó una mezcla del compuesto 5-6 (1.00 g, 2.92 mmol), hidroxido de paladio (II) (0.205 g) y ácido acético glacial (0.167 ml, 2.92 mmol) en etanol (30 ml) a 50 psi durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de una columna corta de celita®, eluyendo con etanol. El filtrado se evaporó *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-35% acetona/cloruro de metileno como eluyente) proporcionándose el compuesto 5-7 como un sólido blanco.

Paso G: Preparación de (5-8)

Se añadió anhídrido acético (0.134 ml, 1.42 mmol) a una solución agitada del compuesto 5-7 (50.0 mg, 0.142 mmol) en piridina (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a aproximadamente 100°C durante 18 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-40% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 5-8 como un sólido blanco sucio.

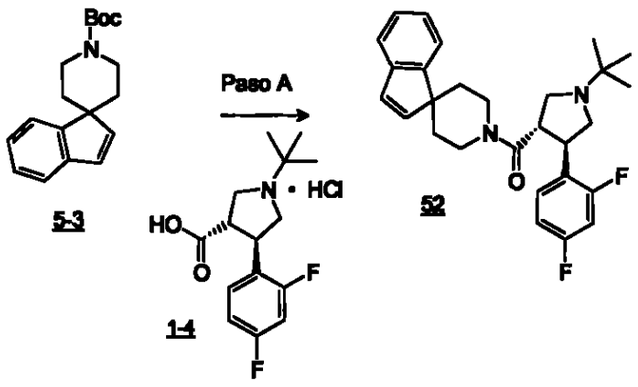
Paso H: Preparación de (5-9)

Se añadió cloruro de hidrógeno (2.5 ml de una solución 4 M en dioxano, 10 mmol) a una solución agitada del compuesto 5-8 (71.1 mg, 0.180 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 1h, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad *in vacuo* y se redisolvió en cloruro de metileno (5 ml). Se añadieron sucesivamente cloruro de (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-3-carboxi-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidinio 1-4 (58.5 mg, 0.180 mmol), 1-hidroxibenzotriazolo hidrato (27.2 mg, 0.200 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida (38.5 mg, 0.200 mmol) y 4-metil-morfolina (0.090 ml, 0.820 mmol). Después de envejecerse a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en

223

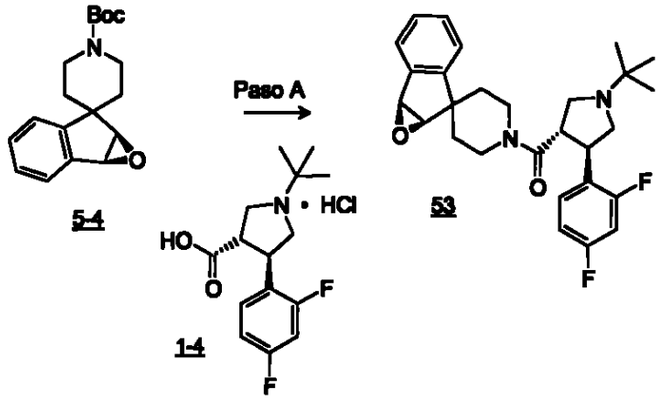
bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% metanol/cloruro de metileno como eluyente) rindió un sólido blanco, el cual fue disuelto en la mínima cantidad de cloruro de metileno y se acidificó con cloruro de hidrógeno (solución 1M en dietil éter). Los volátiles fueron eliminados *in vacuo* para rendir el compuesto 5-9 como un sólido blanco (*m/z* (ES) 552 (MH^+)).

EJEMPLO 52



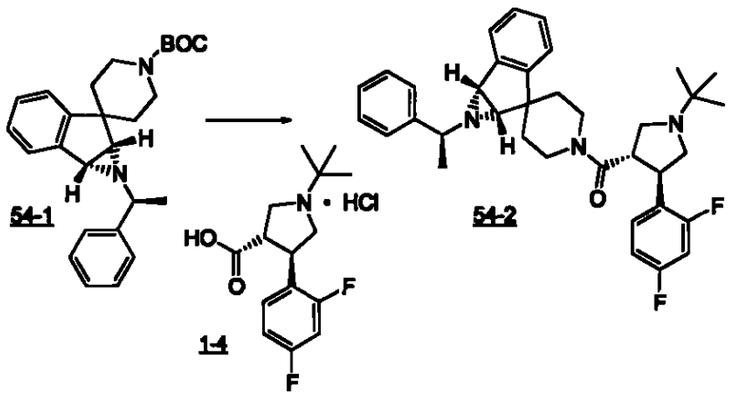
El compuesto 52 se preparó a partir de 5-3 siguiendo procedimientos similares a los descritos en 5-9 (*m/z* (ES) 451 (MH^+)).

EJEMPLO 53



El compuesto 53 se preparó a partir de 5-4 siguiendo un procedimiento similar al descrito en 5-9 (*m/z* (ES) 467 (MH^+)).

EJEMPLO 54



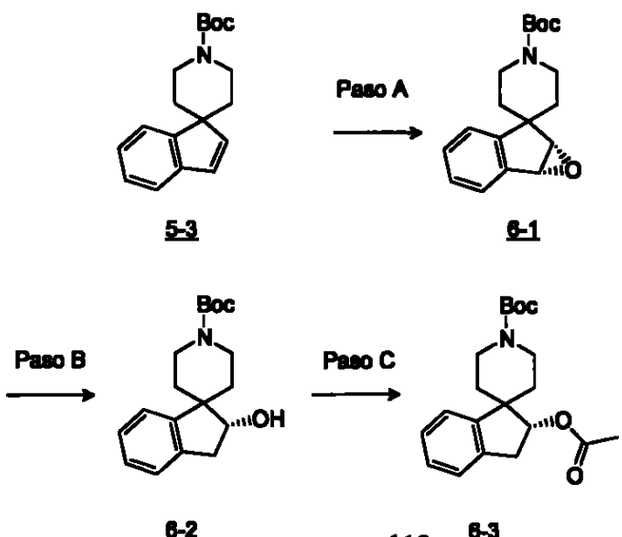
Paso A: Preparación de (54-1)

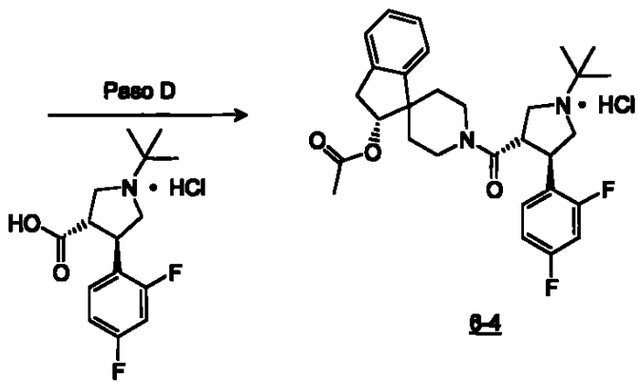
El compuesto 54-1 se preparó a partir de 5-4 siguiendo un procedimiento similar al de la preparación del compuesto 5-6 y substituyendo la metil bencil amina por la isopropil amina mediante el procedimiento descrito para la síntesis of compuesto 5-5.

Paso B: Preparación de (5-9)

El compuesto 54-2 se preparó en 54-1 siguiendo un procedimiento similar al descrito en 5-9 (*m/z* (ES) 570 (MH^+)).

Esquema 6





1-4 6-4

EJEMPLO 55

Preparación de (6-4)

Paso A: Preparación de (6-1)

El compuesto 6-1 se preparó en 5-3 siguiendo un procedimiento similar al descrito en 5-4.

Paso B: Preparación de (6-2)

Se añadió formato de amonio (1.60 g, 25.4 mmol) a una solución agitada del compuesto 6-1 (385 mg, 1.28 mmol) y 5% paladio en carbón activado (45 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a aproximadamente 80°C durante 1 h, la reacción se enfrió, se filtró a través de una columna corta de celita®, eluyendo con dioxano. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel (20% etil acetato/hexanos como eluyente) proporcionándose 6-2 como un sólido blanco.

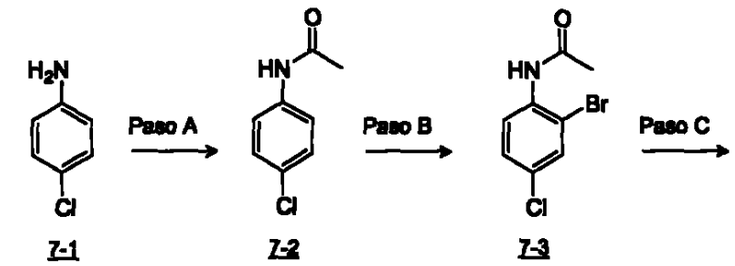
Paso C: Preparación de (6-3)

Se añadió trietilamina (0.100 ml, 0.717 mmol) seguido de acetil cloruro (0.0185 ml, 0.260 mmol) a una solución agitada del compuesto 6-2 (120 mg, 0.260 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a aproximadamente 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (20% etil acetato/hexanos como eluyente) proporcionó 6-3 como un sólido blanco.

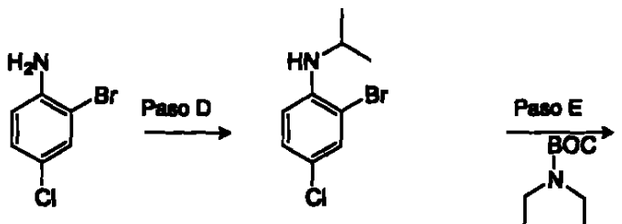
Paso D: Preparación de (6-4)

El compuesto 6-4 se preparó a partir de compuesto 6-3 siguiendo un procedimiento similar al descrito en 5-9 (*m/z* (ES) 511 (MH^+)).

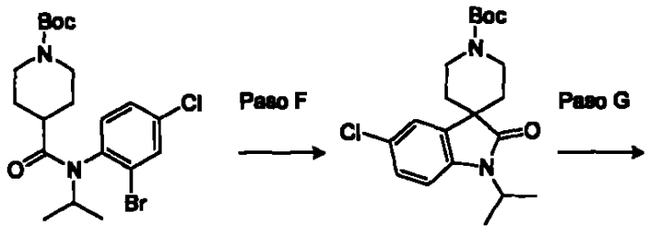
Esquema 7



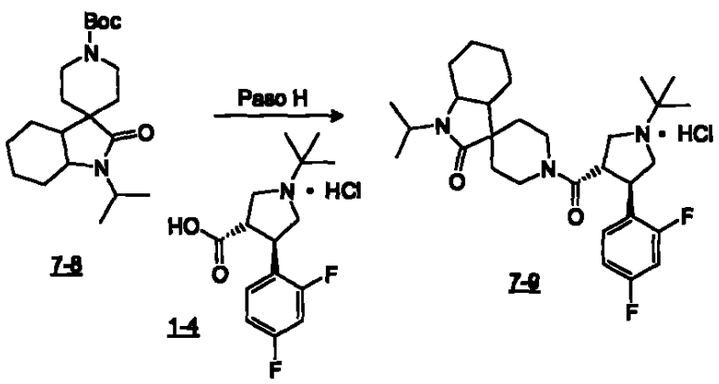
7-1 7-2 7-3



7-4 7-5 1-11



7-6 7-7



7-8 1-4 7-9

227

EJEMPLO 56

Pasos A-F: Preparación de (7-7)

El compuesto 7-7 se preparó a partir del compuesto 7-1 siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 1-13.

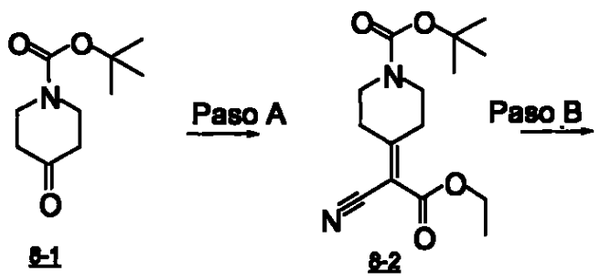
Paso G: Preparación de (7-8)

Se hidrogenó una mezcla del compuesto 7-7 (500 mg, 1.32 mmol), óxido de platino (IV) (300 mg) en ácido acético glacial (10 ml) a 45 psi durante 20 h. La mezcla resultante se filtró a través de una columna corta de celita®, eluyendo con etanol. El filtrado se evaporó *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% acetona/cloruro de metileno como eluyente) proporcionándose el compuesto 7-8 como una espuma blanca.

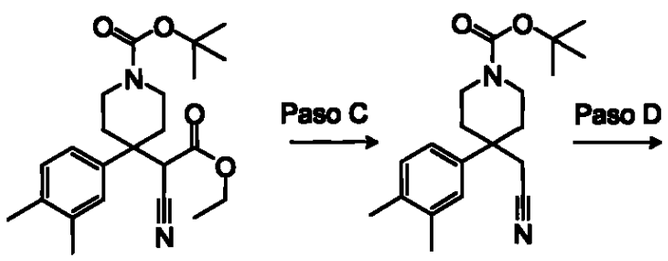
Paso H: Preparación (7-9)

El compuesto 7-9 se preparó a partir del compuesto 7-8 siguiendo un procedimiento similar al descrito para 1-14 (*m/z* (ES) 516 (MH^+)).

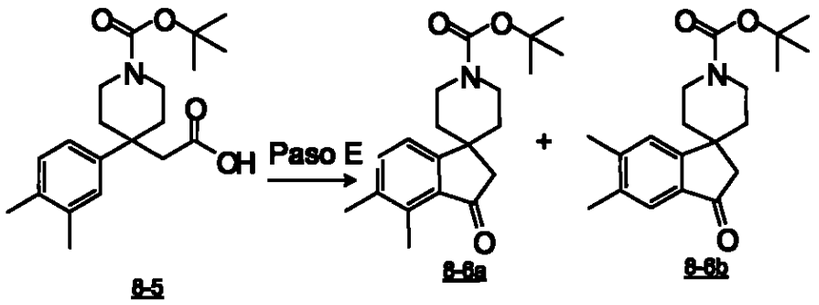
Esquema 8

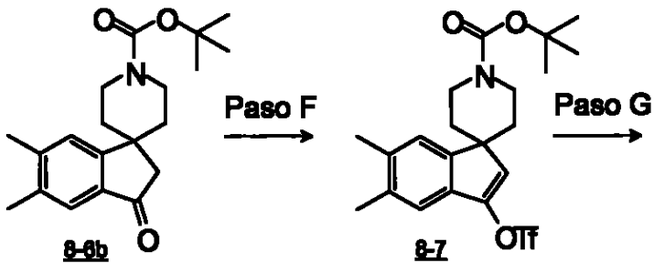


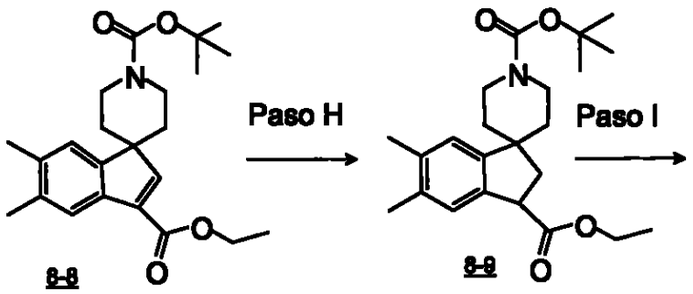
8-1 8-2

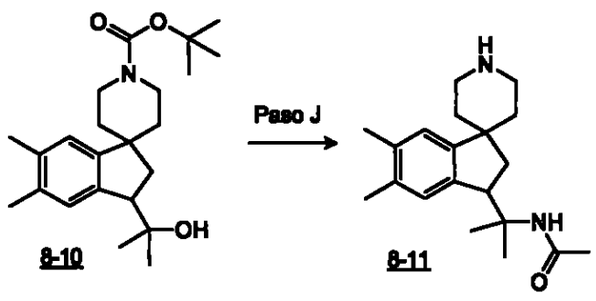


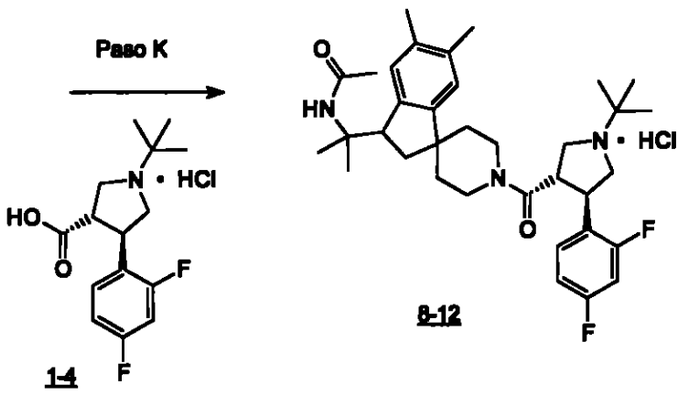
8-3 8-4


Paso E
8-5
8-6a
8-6b


Paso F
Paso G
8-6b
8-7
OTf


Paso H
Paso I
8-8
8-9


Paso J
8-10
8-11



EJEMPLO 57

Preparación de (8-12)

Paso A: Preparación de tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno) piperidina-1-carboxilato (8-2)

Se añadieron etil cianoacetato (11.0 ml, 126 mmol), acetato de amonio (0.976 g, 12.6 mmol) y ácido acético (0.715 ml, 12.6 mmol) a una solución de tert-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato 8-1 (25.0 g, 126 mmol) en 200 ml de benceno a temperatura ambiente. Después de agitar a reflujo eliminando el agua azeotrópica (aparato Dean-Stark), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etil acetato (500 ml). Los orgánicos fueron lavados con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante recristalización entre 10% etil acetato/hexanos rindió el 8-2 como un sólido blanco cristalino.

Paso B: Preparación de tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(3,4-dimetilfenil)piperidina-1-carboxilato (8-3)

Se añadió bromuro de 3,4-Dimetilmagnesio (250 ml de una solución 0.5 M en tetrahidrofurano, 125 mmol, Rieke Metals, Inc., 3045) a una suspensión de cobre (I) cianida (5.48 g, 61.2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (400 ml) bajo nitrógeno a aproximadamente -50 °C. Después de agitar a aproximadamente -50°C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente durante 1h luego se reenfrió a aproximadamente -50 °C. Se añadió una solución de tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno) piperidina-1-carboxilato 8-2 (15.0 g, 51.0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de agitar a –50°C durante 3 h, la mezcla de reacción se templó a 0 °C y se paró con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con etil acetato y la capa orgánica se lavó con salmuera,

se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto 8-3 como un aceite amarillo claro.

Paso C: Preparación de tert-butil 4-(cianometil)-4-(3,4-dimetilfenil) piperidina-1-carboxilato (8-4)

Se añadieron cloruro de litio (2.96 g, 69.8 mmol) y agua (5.0 ml) a una solución de tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(3,4-dimetilfenil) piperidina-1-carboxilato 8-3 (20.0 g, 49.9 mmol) en dimetil sulfoxido (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C y se agitó a aproximadamente 160 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se paró con agua fría (800 ml) y se extrajo con etil eter (4 x 500 ml). La capa de éter se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 20%-40% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 8-4 como un sólido blanco.

Paso D: Preparación de ácido acético [1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetilfenil) piperidin-4-il] (8-5)

Se añadieron agua (50 ml) e hidróxido de potasio (11.9 g, 213 mmol) a una solución de tert-butil 4-(cianometil)-4-(3,4-dimetilfenil) piperidina-1-carboxilato 8-4 (14.0 g, 42.6 mmol) en etanol (200 ml). La reacción se calentó a aproximadamente 90 °C hasta completar la conversión de los materiales de partida (se monitorizó mediante cromatografía líquida de alta presión). La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se paró la reacción con ácido clorhídrico acuoso helado 1 N (500 ml) y se extrajo con etil acetato (3 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 20%-40% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 8-5 como un sólido blanco.

Paso E: Preparación de (8-6a) y (8-6b)

Se añadió lentamente oxalil cloruro (20.6 ml de una solución 2.0 M en diclorometano, 41.2 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) a una solución agitada de ácido acético [1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetilfenil) piperidin-4-il] 8-5 (13.0 g, 37.4 mmol) en diclorometano (250 ml) a aproximadamente 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h; después de que cesó el burbujeo, los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y se añadió nitrometano (500 ml). El cloruro de aluminio (12.5 g, 93.5 mmol) se añadió en porciones a la suspensión resultante, bajo nitrógeno, a aproximadamente 0 °C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en 200 g de hielo que contiene 600 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Los sólidos fueron filtrados y el filtrado se extrajo con etil acetato (3 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró *in vacuo* hasta un volumen de aproximadamente 500 ml. Se añadieron trietilamina (10 ml) y di(tert-butil) dicarbonato (9.80 g, 44.9

mmol) a la solución resultante. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (20% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió los compuestos 8-6a y 8-6b como sólidos blancos.

Paso F: Preparación de (8-7)

Se añadió lentamente potasio bis(trimetilsilil)amida (23.3 ml, 11.7 mmol, 0.5 ml en tolueno) a una solución del compuesto 8-6b (3.20 g, 9.71 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a aproximadamente 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadió una solución de *N*-fenil-trifluorometanosulfonamida (4.16 g, 11.7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), y la mezcla de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió agua hasta que se completó y la mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-10% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 8-7 como un sólido blanco.

Paso G: Preparación de (8-8)

Una mezcla de los compuesto 8-7 (3.70 g, 8.02 mmol), trietilamina (2.24 ml, 16.0 mmol), trifenilfosfina (0.126 g, 0.481 mmol), y acetato de paladio (54 mg, 0.241 mmol) en etanol (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se purgó durante 10 minutos con monóxido de carbono. Después de agitar bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 24 horas, los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-10% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 8-8 como un sólido blanco.

Paso H: Preparación de (8-9)

Una mezcla de compuesto 8-8 (2.00 g, 5.19 mmol) y 10% Pd en carbono (552 mg, 0.519 mmol) en etanol (100 ml) se hidrogenó a 50 psi durante 20 h. La mezcla resultante se filtró a través de una columna corta de celita®, eluyendo con etanol. El filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto 8-9 como un sólido blanco.

Paso I: Preparación de (8-10)

Se añadió metilitio (20.0 ml de una solución 1.4 N en tetrahidrofurano, 28.0 mmol) a una solución del compuesto 8-9 (1.10 g, 2.84 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100.0 ml) a aproximadamente - 78 °C. Después de agitar a - 78 °C durante 1 h la mezcla de reacción se paró con cloruro de hidrógeno (solución 4.0 M en dioxano) a - 78 °C. La reacción se concentró *in vacuo* para dar

el residuo en bruto. Se añadió dietil éter, la solución se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto 8-10 como un sólido blanco.

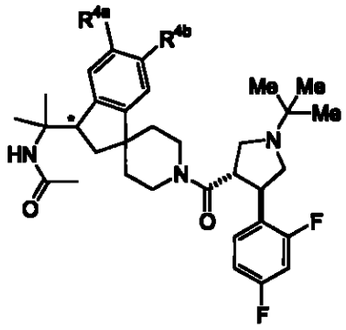
Paso J: Preparación de (8-11)

Se añadió ácido de azufre (1.10 ml, 20.5 mmol) concentrado en acetonitrilo (10 ml) a una solución de compuesto 8-10 (0.640 g, 1.71 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a aproximadamente 60 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se paró con hidróxido de sodio acuoso 1 N y se extrajo con etil acetato (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía líquida de alta presión (gradiente de elución; 15%-95% acetonitrilo/agua como eluyente) rindió el compuesto 8-11 como un sólido blanco.

Paso K: Preparación de (8-12)

Se añadieron el compuesto 8-11 (0.110 g, 0.385 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio hexafluorofosfat (HATU, 0.175 g, 0.461 mmol), 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (HOAT, 0.063 g, 0.461 mmol) y 4-metilmorfolina (0.194 g, 1.92 mmol) a una solución del compuesto 1-4 (0.120 g, 0.422 mmol) en diclorometano (10.0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche los volátiles fueron eliminados *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía preparativa de capa fina (10% trietilamina/etil acetato como eluyente) rindió el compuesto 8-12 como un sólido blanco. Los diastereomeros se separaron mediante cromatografía líquida de alta presión con columna ChiralPak AD (10% isopropanol en heptano como eluyente), (*m/z* (ES) 580 (MH^+)).

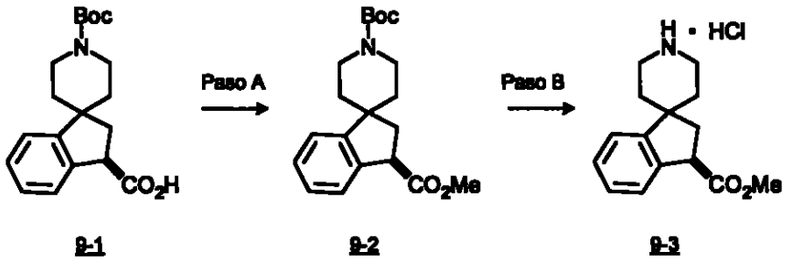
De manera siguiente, se procedió de forma similar a lo descrito en el ejemplo 57, seguido de la separación de los diastereomeros resultantes utilizando cromatografía líquida de alta presión (ChiralPak, 10% isopropanol/heptano), los siguientes compuestos fueron preparados:



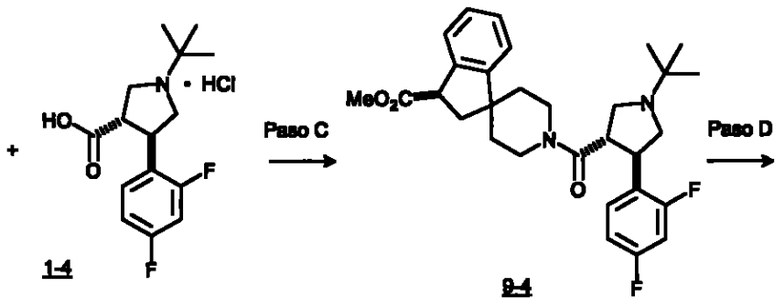
Ej. #	R^{4a}	R^{4b}	* centro quiral	Ion padre *m/z* (M+H)
58	Me	Me	R	580

59	Me	Me	S	580
60	H	H	R	552
61	H	H	S	552

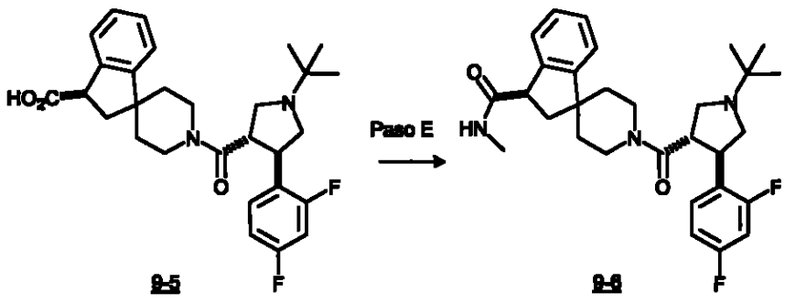
Esquema 9



9-1 9-2 9-3



1-4 9-4



9-5 9-6

EJEMPLO 62

Preparación de (9-6)

Paso A: Preparación de (9-2)

Se preparó una solución fresca etérea de diazometano (exceso) y se añadió a una solución agitada del compuesto 9-1 (0.200 g, 0.604 mmol) en dietil éter (3 ml) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 min, los volátiles se evaporaron para dar el 9-2 en bruto como una espuma sin color.

Paso B: Preparación de (9-3)

Se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etil acetato (~5 ml) a una solución agitada del compuesto 9-2 (0.604 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a aproximadamente 0°C. Después de 1 h, los volátiles se evaporaron *in vacuo*, y el residuo en bruto se trituró dos veces con dietil éter seco para dar 9-3 como un sólido sin color (*m/z* (ES) 246 (MH^+)).

Paso C: Preparación de (9-4)

Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (0.316 ml, 1.81 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico 1-4 (0.193 g, 0.604 mmol), compuesto 9-3 (0.604 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato (0.344 g, 0.906 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-9% metanol (contiene 10% v/v hidroxido de amonio)/cloruro de metileno como eluyente) proporcionándose 9-4 como una espuma amarilla pálida (*m/z* (ES) 511 (MH^+)).

Paso D: Preparación de (9-5)

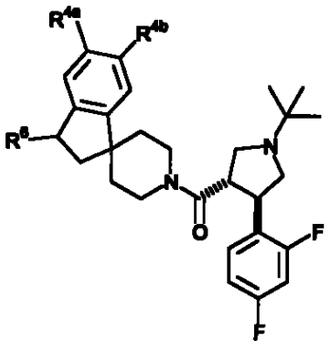
Se añadió trimetilsilanolato de potasio (25.1 mg, 0.196 mmol) a una solución agitada del compuesto 9-4 (50.0 mg, 0.0979 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 15 h, los volátiles se evaporaron *in vacuo* y el residuo en bruto se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etil acetato (exceso). Después de aproximadamente 5 min, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo en bruto se trituró dos veces con dietil éter seco para dar 9-5 como un sólido blanco amorfo (*m/z* (ES) 497 (MH^+)).

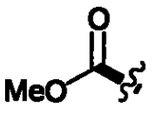
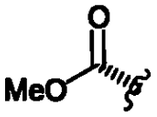
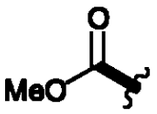
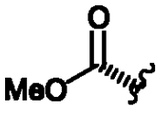
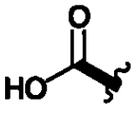
Paso E: Preparación de (9-6)

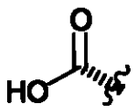
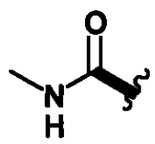
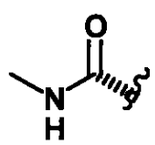
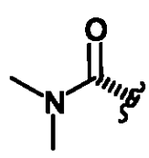
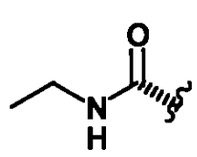
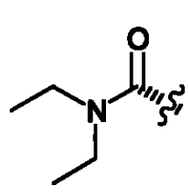
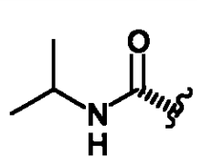
Se añadió *N*-Metilmorfolina (75.3 µL, 685 µmol) a una mezcla agitada del compuesto 9-5 (97.9 µmol), clorhidrato de metilamina (33.1 mg, 0.490 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (22.5 mg, 0.118 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (36.7 mg, 0.272 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a 0°C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo por tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto mediante fase reversa preparativa HPLC en YMC Pack Pro C18 fase

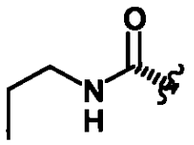
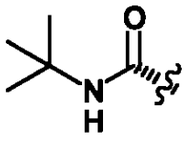
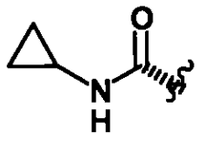
(gradiente de elución; 0%-100% acetonitrilo/agua como eluyente, 0.1% TFA modificador) proporcionándose 9-6 como un sólido amarillo pálido (*m/z* (ES) 510 (MH^+)).

Los siguientes procedimientos son similares al descrito arriba en el ejemplo 62, se prepararon los siguientes compuestos:

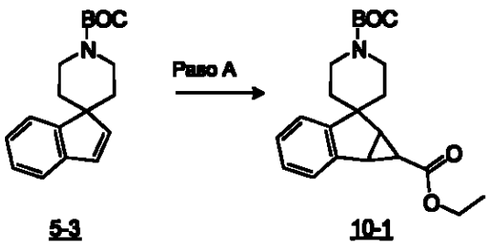


Ej. #	R4a	R4b	R6	Ion padre *m/z* (M+H)
63	H	H		511
64	H	H		511
65	Me	Me		539
66	Me	Me		539
67	H	H		497

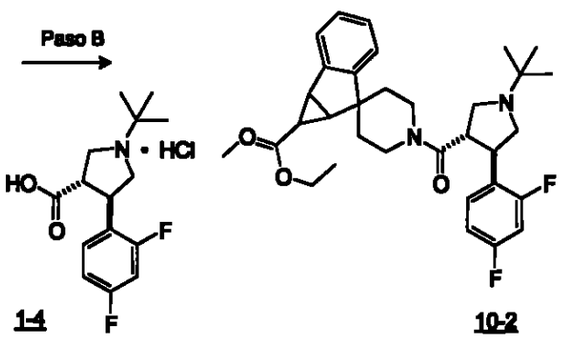
68	H	H		497
69	H	H		510
70	H	H		510
71	H	H		524
72	H	H		524
73	H	H		552
74	H	H		538

75	H	H		538
76	H	H		552
77	H	H		536

Esquema 10



5-3 10-1



1-4 10-2

EJEMPLO 78

Preparación de (10-2)

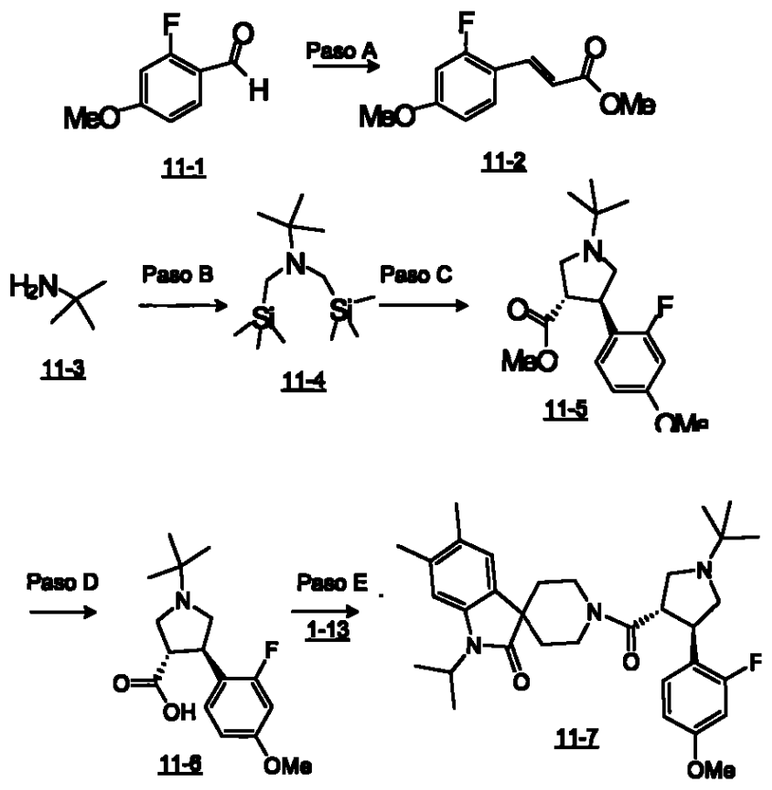
Paso A: Preparación de (10-1)

Se añadieron acetato de rodio (75.0 mg, 0.175 mmol) y etil diazoacetato (0.203 ml, 1.93 mmol) a una solución agitada del compuesto 5-3 (500 mg, 1.75 mmol) en dicloroetano a aproximadamente 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, luego a aproximadamente 80°C durante 20 h, los volátiles fueron eliminados *in vacuo*, y el residuo se dividió entre dietil éter y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el 10-1 como una espuma blanca.

Paso B: Preparación de (10-2)

Se preparó el compuesto 10-2 a partir de 10-1 siguiendo un procedimiento similar al descrito para 1-14 (*m/z* (ES) 537 (MH^+)).

Esquema 11



EJEMPLO 79

Preparación de (11-7)

Paso A: Preparación de (11-2)

Una solución de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído 11-1 (2.43g, 15.8 mmol, Aldricoh) en THF (100 ml) se enfrió a 0°C, seguido de la adición de metil(trifenil)fosforanilideno (5.88 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash para dar compuesto 11-2.

Paso B: Preparación de (11-3)

Se añadió a una solución de compuesto 11-2 (10 ml, 94 mmol) y iodometiltrimetil silano (28 ml, 189 mmol) en acetonitrilo (30ml) carbonato de potasio (26 g, 189 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un vaso de reacción sellado a 80°C durante tres días, seguido de la adición de bicarbonato sódico saturado (100ml) y la extracción con éter. Las capas de éter combinadas se secaron (sulfato de sodio), y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto deseado 11-3.

Paso C: Preparación de (11-4)

A una solución de compuestos 11-3 (525 mg) y 11-2 (1.0 g) en acetonitrilo seco (10 ml) se añadió AgF (1.27 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró, y el filtrado resultante se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (20% EtOAc to 70% EtOAc in hexano) rindió el compuesto 11-4 como un aceite claro.

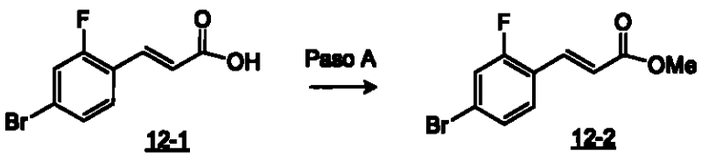
Paso D: Preparación de (11-5)

Se añadió a una solución del compuesto 11-4 (135mg) en HCl concentrado (2.5 ml) agua (7.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a alrededor de 84°C durante la noche y se concentró *in vacuo* para dar compuesto 11-5.

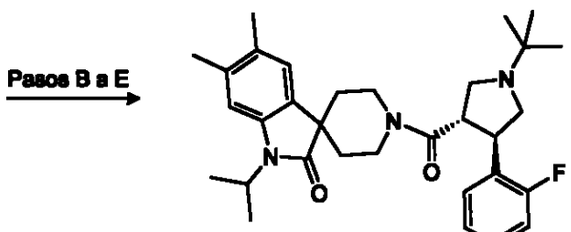
Paso E: Preparación de (11-6)

Se añadió a una solución del compuesto 11-6 (40 mg) y compuesto 1-13 (37.1 mg) en cloruro de metileno (2 ml) diisopropilamina (83.6 µl), HOAt (16.3 mg), y HATU (54.7 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto, el cual se purificó por TLC preparativa (10% MeOH en cloruro de metileno) para rendir el compuesto 11-7 como una mezcla de diastereomeros. La mezcla de diastereomeros del compuesto 11-7 se separó en sus diastereomeros individuales mediante HPLC quiral (columna quiral OD, 5% isopropil alcohol en heptano) (*m/z* (ES) 550 (MH^+)).

Esquema 12



12-1 12-2



12-3

EJEMPLO 80

Preparación de (12-3)

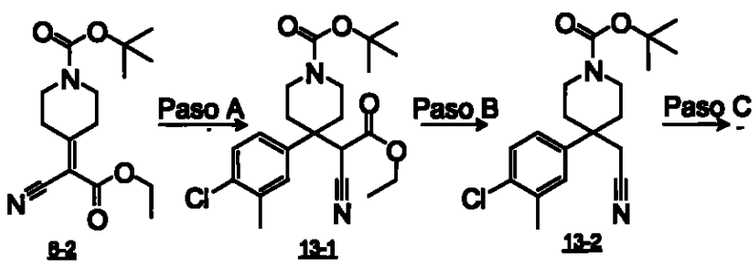
Paso A: Preparación de (12-2)

Se añadió gota a gota a tionil cloruro (5.9 ml) 100 ml de metanol, seguido de la adición de ácido 4-bromo-2-fluorocinnamico 12-1 (4.0 g, Aldricoh). La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas, luego se concentró *in vacuo* para dar compuesto 12-2.

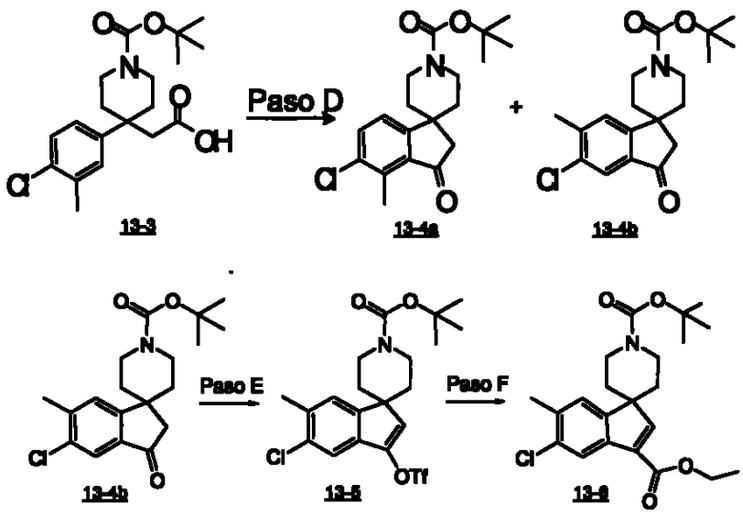
Pasos B-E: Preparación de (12-3)

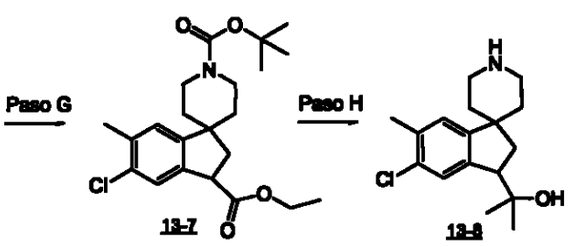
El compuesto 12-3 se preparó a partir de 12-2 siguiendo un procedimiento similar al descrito para 11-7 (*m/z* (ES) 599 (MH^+)).

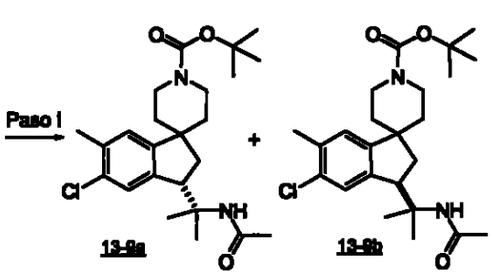
Esquema 13

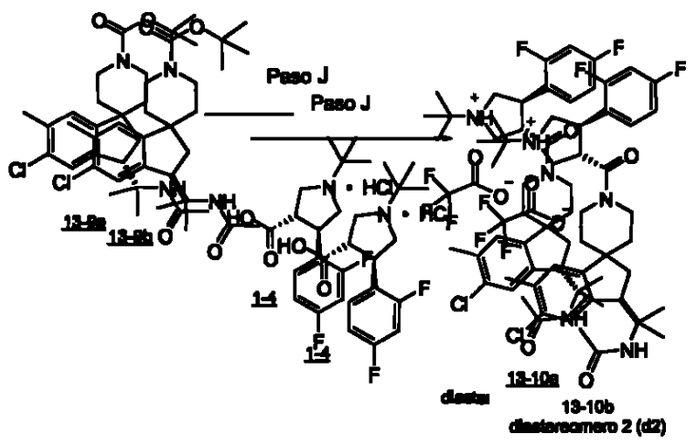


8-2 13-1 13-2


Paso D
Paso E
Paso F
13-3
13-4a
13-4b
13-4b
13-5
13-6


Paso G
Paso H
13-7
13-8


Paso I
13-9a
13-9b



EJEMPLO 81

Preparación de (13-10a) y (13-10b)

Paso A: Preparación de (13-1)

Se añadió cianida de Cobre (I) (24.34 g, 272 mmol) a una solución de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (1087 ml de una solución 1M en tetrahidrofurano, 543 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a aproximadamente -50°C. Después de agitar a aproximadamente -50°C durante 10 min, la mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 45 min. La mezcla de reacción se reenfrió a aproximadamente -50°C y se añadió a una solución de 8-2 en tetrahidrofurano (150 ml) *via* un embudo de adición sobre alrededor de 20 min. La solución resultante se dejó templar lentamente a aproximadamente -10°C durante 3 hr. La reacción se enfrió com cloruro de amonio saturado acuoso (200 ml) y agua (200 ml). La emulsión se vertió en etil acetato (200 ml). La fase acuosa se extrajo con etil acetato. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar compuesto 13-1 el cual fue utilizado sin más purificación (m/z (ES) 421 (MH+)).

Paso B: Preparación de (13-2)

Se añadieron cloruro de litio (8.06 g, 190.2 mmol) seguido de agua (12.24 ml, 679.4 mmol) a una solución de 13-1 (57.2 g, 135.9 mmol) en dimetilsulfóxido (300 ml). Después de agitar a

aproximadamente 160 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se paró con agua fría (400 ml) y se extrajo con etil éter (4x275 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo* para dar compuesto 13-2 el cual fue utilizado sin más purificación (m/z (ES) 349 (MH+)).

Paso C: Preparación de (13-3)

Se añadió hidróxido de potasio (152.5 g, 717 mmol) a una solución de compuesto 13-2 (47.4 g, 135 mmol) en etanol (600 ml) y agua (150 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a aproximadamente 90 °C durante 3 días, los volátiles fueron eliminados *in vacuo*, se añadió hielo/agua al residuo y se enfrió (baño de hielo), se neutralizó con una mezcla y se concentró con ácido hidroclorídrico (alrededor de 210 ml)/hielo y se extrajo con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-40% acetona/cloruro de metileno como eluyente) rindió el compuesto 13-3 como un sólido blanco (m/z (ES) 368 (MH+)).

Paso D: Preparación de (13-4a) y (13-4b)

Se añadieron oxalil cloruro (6.75 ml, 77.4 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (0.06 ml) a una solución agitada del compuesto 13-3 (14.4 g, 39.14 mmol) en diclorometano (115 ml) a aproximadamente 0 °C bajo un tubo de secado. Después de agitar a 0 °C durante 30 min luego a temperatura ambiente durante 1.5 h, el tubo de secado se retiró, y se añadió el cloruro de hidrógeno (40 ml de una solución 4.0M en 1,4-dioxanos). Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos, los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y la mezcla se puso en una bomba de aceite durante 30 minutos. El sólido resultante se trató con diclorometano (115 ml). Se fiadió cloruro de aluminio (13.1 g, 98.2 mmol) a la suspensión resultante a aproximadamente 0 °C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 75 minutos. Luego la mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso (5 M, 50 ml) que contiene hielo. Se añadieron los 1,4-dioxanos (150 ml) seguido de di-tert-butil dicarbonato (12.8 g, 58.6 mmol) a la mezcla resultante. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se diluyó con una solución de hidróxido de sodio acuoso (5 M, 50 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró para dar un residuo. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (20% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió los compuestos 13-4a y 13-4b como sólidos blancos.

Paso E: Preparación de (13-5)

Se añadió lentamente potasio bis(trimetilsilil)amida (12.7 ml, 6.35 mmol, 0.5 M en tolueno) a una solución del compuesto 13-4b (1.85 g, 5.29 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a

aproximadamente -78 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino]-5-cloropiridina (2.49 g, 6.35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se paró y se templó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con etil acetato y hexanos. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-50% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 13-5 como un sólido blanco.

Paso F: Preparación de (13-6)

Una mezcla del compuesto 13-5 (5.29 mmol entre Paso F), trietilamina (1.47 ml, 10.58 mmol), trifenilfosfina (0.554 g, 2.1 mmol), y acetato de paladio (238 mg, 1.06 mmol) en etanol (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se purgó durante 10 minutos con monóxido de carbono. Después de agitar bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 4.5 días a temperatura ambiente, los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-50% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 13-6 como un sólido blanco.

Paso G: Preparación de (13-7)

Una mezcla de compuesto 13-6 (0.96 g, 2.4 mmol) y 10% Pd en carbono (89 mg, 0.084 mmol) en etil acetato (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente a 1 atmósfera durante 1h. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto 13-7 como un sólido blanco.

Paso H: Preparación de (13-8)

Se añadió yoduro de metilmagnesio (4.79 ml de una solución 3 M en dietil éter, 14.4 mmol) a una solución del compuesto 13-7 (0.73 g, 1.80 mmol) en dietil éter anhídrido (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se paró mediante la adición acuosa saturada de la solución de cloruro de amonio gota a gota. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se extrajo 4 veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para rendir el compuesto 13-8.

Paso I: Preparación de (13-9a) y (13-9b)

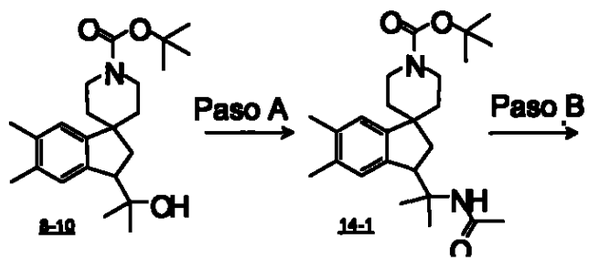
Se añadió ácido sulfúrico (3.14 ml, 57.8 mmol) concentrado en acetonitrilo (100 ml) a una solución del compuesto 13-8 (1.13 g, 3.86 mmol) en acetonitrilo (300 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 h, la mezcla de reacción se paró con agua y hielo, y luego se concentró *in vacuo* para dar un residuo. Una mezcla de este residuo, hielo, 1,4-dioxano (20 ml), una solución de hidróxido acuoso (5 M, 20 ml) y di-tert-butil dicarbonato (1.68 g, 7.72 mmol) se agitó a

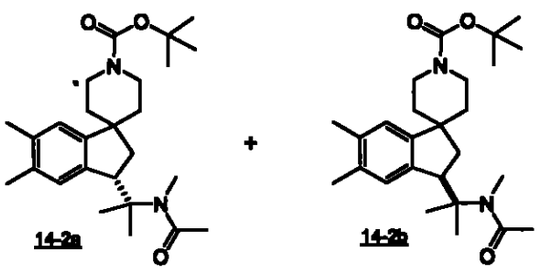
temperatura ambiente durante la noche. Los volatiles fueron eliminados y el residuo se extrajo con etil acetato. Las capas orgánicas se combinaron se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 10%-100% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió la mezcla racémica de 13-9a y 13-9b. La mezcla racémica se resolvió en cromatografía de alto desarrollo con una columna ChiralPak OJ (columna ChiralCel OJ 4.6x250 mm 10u, ratio de flujo a 0.5 ml/min de 7% etanol en heptano, y detección de UV a 220 nM) para dar dos enantiómeros separados 13-9a y 13-9b.

Paso J: Preparación de (13-10a y 13-10b)

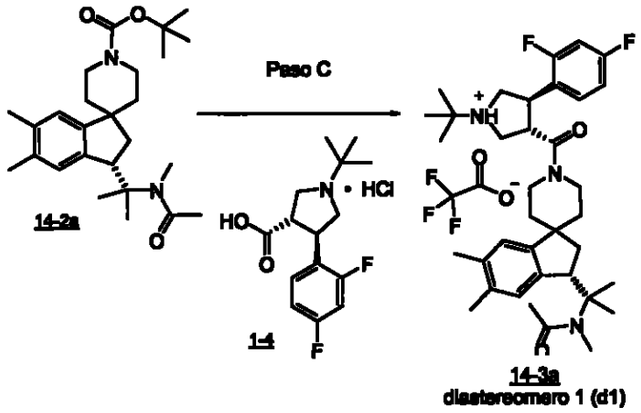
Se trató una solución del compuesto 13-9a (55 mg, 0.127mmol) en diclorometano (0.7 ml) con cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró *in vacuo* para dar un residuo. Una mezcla de este residuo, 1-4 (47 mg, 0.165 mmol),) O-(7-azabenzotriazol-1-iiil)-N,N,N',N',-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 63 mg, 0.165 mmol), 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (HOAT, 22 mg, 0.165 mmol) y 4-metilmorfolina (56 µL, 0.508 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron eliminados para rendir un residuo, el cual se purificó con cromatografía de alto desarrollo en columna de fase reversa C18 con un gradiente de agua (0.1% TFA) y acetonitrilo (0.1% TFA) para rendir el compuesto 13-10a como un sólido blanco. (*m/z* (ES) 600.4 (MH^+)). El compuesto 13-10b se preparó utilizando un procedimiento similar a los utilizados para preparar el compuesto 13-10a. (*m/z* (ES) 600.4 (MH^+)).

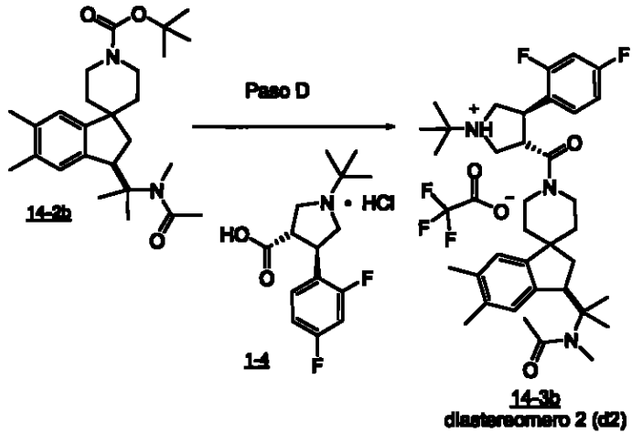
Esquema 14





14-2a + 14-2b


Paso C
14-2a
1-4
14-3a
diastereomero 1 (d1)


Paso D
14-2b
1-4
14-3b
diastereomero 2 (d2)

EJEMPLO 82

Preparación de (14-3a) y (14-3b)

Paso A: Preparación de (14-1)

El compuesto 14-1 se preparó como una mezcla racémica a partir de 8-10 siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 8-11.

Paso B: Preparación de (14-2a) y (14-2b)

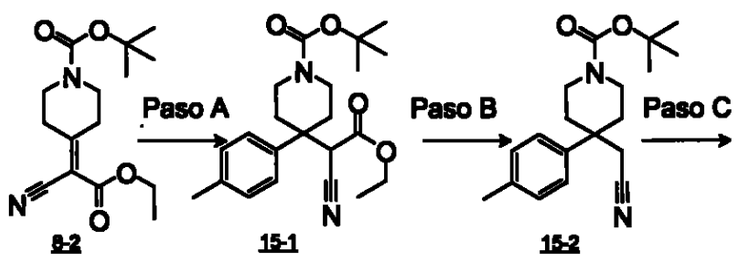
El compuesto 14-1 (30 mg, 0.072 mmol) se azeotropó dos veces con 5 ml de tolueno para dar un residuo. Una solución de este residuo en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió sodio bis(trimetilsilil)amida (0.35 ml de una solución 1.0 M en tetrahidrofurano), y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió iodometano (22.5 uL, 0.361 mmol) a -78 °C, y la solución se agitó durante la noche mientras se templó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se paró por la adición gota a gota de una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se extrajo 3 veces con etil acetato y hexanos (aproximadamente 1:1). Las capas orgánicas se combinaron se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 20%-100% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el racemico mezcla de 14-2a y 14-2b. La mezcla racémica se resolvió en cromatografía de alto desarrollo con columna ChiralPak AD (columna Chiral Pak AD-H 4.6x250 mm 5u, ratio de flujo a 0.5 ml/min de 5% etanol en heptano, y detección UV a 220 nM) para dar dos enantiomeros separados 14-2a y 14-2b.

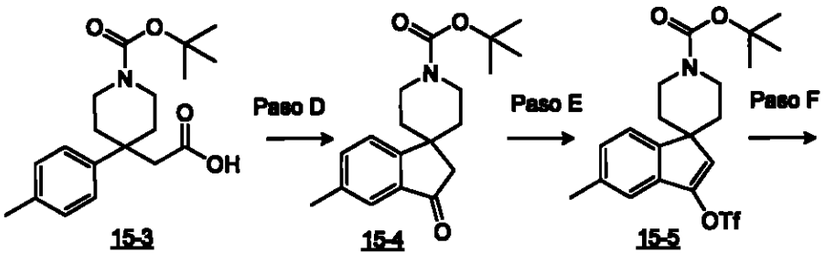
Pasos C-D: Preparación de (14-3a) y (14-3b)

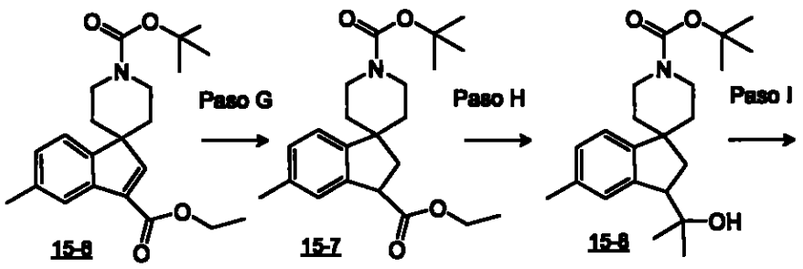
El compuesto 14-3a se preparó a partir del compuesto 14-2a siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 8-12. (*m/z* (ES) 594.7 (MH^+)).

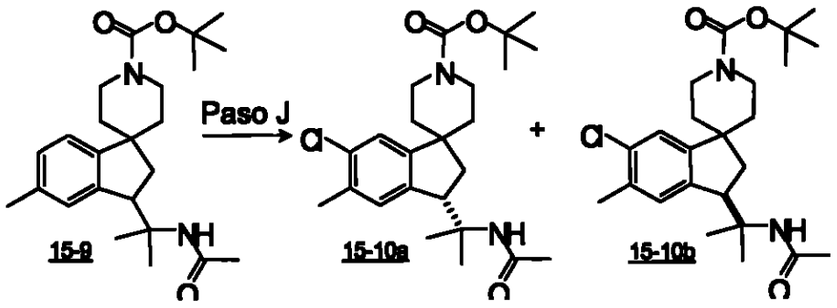
El compuesto 14-3b se preparó a partir del compuesto 14-2b siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 8-12. (*m/z* (ES) 594.7 (MH^+)).

Esquema 15

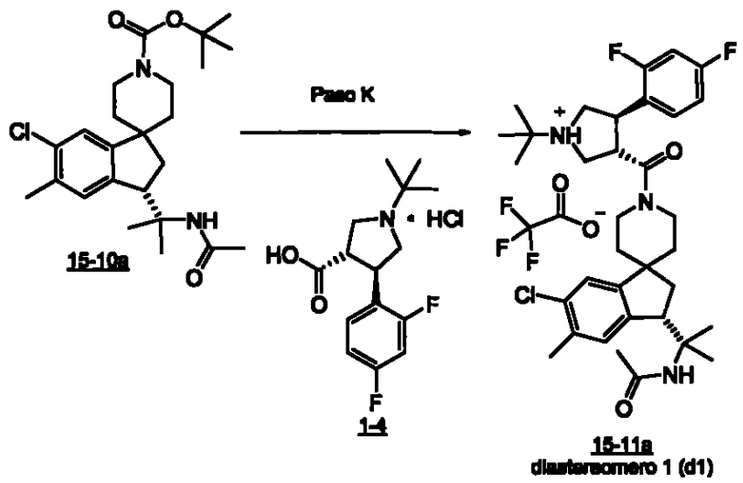


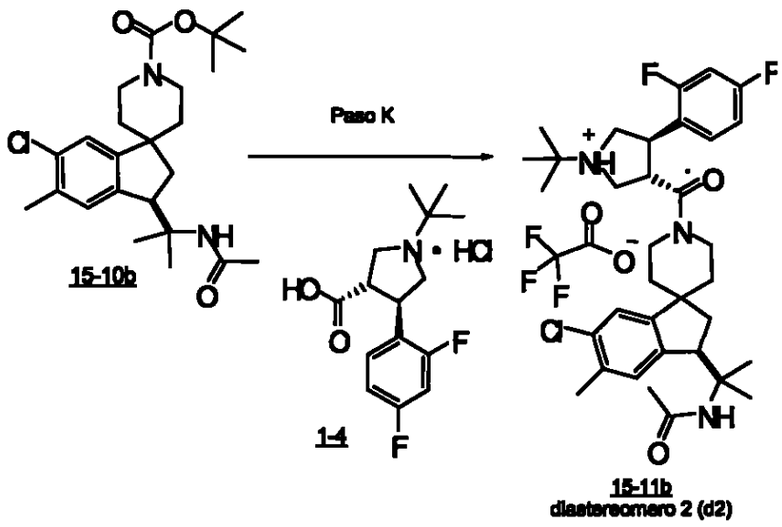

Paso D
Paso E
Paso F
OH
OTf
15-3
15-4
15-5


Paso G
Paso H
Paso I
OH
15-6
15-7
15-8


Paso J
Cl
Cl
+
NH
NH
NH
15-9
15-10a
15-10b

5





EJEMPLO 83

Preparación de (15-11a) y (15-11b)

Paso A: Preparación de (15-1)

Se añadió bromuro de p-tolilmagnesio (250 ml de una solución 1.0 M en dietil éter) a una suspensión de cianida de cobre (I) (11.0 g, 122.4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) bajo

nitrógeno a aproximadamente - 50 °C. Después de agitar a aproximadamente -50°C durante 10 min, la mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente durante 1h luego se reenfrió a aproximadamente - 50 °C. Se añadió a una solución de tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno) piperidina-1-carboxilato 8-2 (30.0 g, 102 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se paró con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con etil acetato y hexanos. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto 15-1 como un aceite.

Paso B: Preparación de (15-2)

Se añadieron cloruro de litio (8.65 g, 204 mmol) y agua (14.7 ml) a una solución de 15-1 (102 mmol, crudo del Paso B) en dimetil sulfóxido (200 ml). Después de agitar a aproximadamente 160 °C durante 4 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con etil acetato y hexanos (4 x 400 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel con 25% etil acetato/hexanos como eluyente rindió el compuesto 15-2 como un sólido blanco.

Paso C: Preparación de (15-3)

Una mezcla de ácido hidroclórico saturada (200 ml) y 15-2 (28.0 g, 89 mmol) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se trató con hidróxido de sodio acuoso (5 M, 45 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se trató de nuevo con hidróxido de sodio acuoso (5 M, 45 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con agua (100 ml), 1,4-dioxano (100 ml) seguido de di-tert-butil dicarbonato (26.7 g, 122.4 mml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y el residuo se extrajo con etil acetato y hexanos. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía flash sobre silica gel con 25% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 15-3 comó un sólido blanco.

Paso D: Preparación de (15-4)

Se añadió oxalil cloruro (4.0 ml, 46.1 mmol) a una solución de 15-3 (12.78 g, 38.4 mmol) y N,N-dimetilamida (20 mg) a 0 °C. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 h. Se añadió el cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se dejó bajo una bomba de alto vacío durante 0.5 h. El residuo se trató con diclorometano (100 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta suspensión se añadió cloruro de amonio anhidro (12.8 g, 96 mmol). Después de 30 min a 0 °C, la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en hielo e hidróxido de sodio acuoso (5 M, 50 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 9-10. La mezcla

se trató con 1,4-dioxano (200 ml) seguido de di-tert-butil dicarbonato (12.6 g, 57.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volatiles fueron eliminados *in vacuo* y el residuo se extrajo con etil acetato y diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secó (sulfato de sodio) para rendir el residuo. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-25% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 15-4 como un sólido blanco.

Paso E: Preparación de (15-5)

Se añadió sodio bis(trimetilsilil)amida (14.3 ml, 14.3 mmol, 1.0 M en tetrahidrofurano) lentamente a una solución del compuesto 15-4 (3.0 g, 9.52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a aproximadamente -78 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino]-5-cloropiridina (4.12 g, 10.5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se paró mediante la adición gota a gota de carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso y se templó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con etil acetato y hexanos dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-12% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 15-5 como un sólido blanco.

Paso F: Preparación de (15-6)

Una mezcla del compuesto 15-5 (4.27 g, 9.55 mmol), trietilamina (2.66 ml, 19.1 mmol), trifenilfosfina (1.00 g, 3.82 mmol), y acetato de paladio (429 mg, 1.91 mmol) en etanol (20 ml) y *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se purgó durante 10 minutos con monóxido de carbono. Después de agitar bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 40 h, los volátiles fueron eliminados *in vacuo* y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato y hexanos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (15% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 15-6 como un sólido blanco.

Paso G: Preparación de (15-7)

Una mezcla de compuesto 15-6 (2.5g, 5.19 mmol) y 10% Pd en carbono (145 mg.0.14 mmol) en etil acetato (50 ml) se hidrógeno con un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto 15-7 como un sólido blanco.

Paso H: Preparación de (15-8)

Se añadió metillitio (35 ml de una solución 1.6 N en tetrahidrofurano, 56 mmol) a una solución del compuesto 15-7 (2.1 g, 5.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (65 ml) a aproximadamente - 78 °C.

Después de agitar a - 78 °C durante 2 h, se añadió metillitio adicional (10 ml de una solución 1.6 N en tetrahidrofurano, 16 mmol) a la solución de aproximadamente - 78 °C. Después de agitar a - 78 °C durante 1 h la mezcla de reacción se paró con carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado y se extrajo con etil acetato y hexanos. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar a 15-8.

Paso I: Preparación de (15-9)

Se añadió ácido sulfúrico (4.59 ml, 84 mmol) concentrado en acetonitrilo (100 ml) a una solución del compuesto 15-8 (5.63 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 h, la mezcla de reacción se paró con una pequeña cantidad de hielo y agua. Los volátiles fueron eliminados *in vacuo* para dar el residuo en bruto. Este residuo se trató con hielo, hidróxido de sodio acuoso (5.0M, 40 ml), seguido de 1,4-dioxano (100 ml) y di-ter-butil dicarbonato (2.46 g, 11.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron eliminados y el residuo se extrajo 3 veces con etil acetato y hexanos. Las capas orgánicas se combinaron se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía flash sobre silica gel (75% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió la mezcla de racémicos del compuesto 15-9.

Paso J: Preparación de (15-10a) y (15-10b)

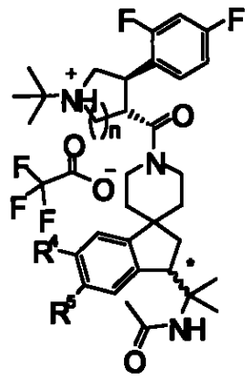
Se añadió N-clorosuccimida (88 mg, 0.66 mmol) sólida a una solución del compuesto 15-9 (134 mg, 0.33 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó en un baño de aceite (50 °C) durante 1.5h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se paró con carbonato de sodio acuoso saturado seguido de tiosulfato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con etil acetato y hexanos. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró in vacuo para dar un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 75%-100% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió la mezcla racémica de 15-10a y 15-10b. La mezcla racémica se resolvió en cromatografía de alto desarrollo con columna de ChiralPak AD (columna Chiral Pak AD-H 4.6x250 mm 5u, ratio de flujo a 0.5 ml/min de 7% etanol en heptano, y detección UV a 220 nM) para rendir dos enantiomeros separados 15-10a y 15-10b.

Paso K: Preparación de (15-11a y 15-11b)

Una solución del compuesto 15-10a (30 mg, 0.069mmol) en diclorometano (0.3 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. Una mezcla de este residuo, 1-4 (25 mg, 0.090 mmol),) O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 34 mg, 0.090 mmol), 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (HOAT, 12 mg, 0.090 mmol) y 4-metilmorfolina (30 µL 0.276 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron eliminados para rendir un residuo, el cual se purificó con

cromatografía de alto desarrollo en una columna de fase reversa C18 con un gradiente de agua (0.1% TFA) y acetonitrilo (0.1% TFA) para rendir el compuesto 15-11a como un sólido blanco (*m/z* (ES) 600.3 (MH^+)). El compuesto 15-11b se preparó utilizando un procedimiento similar al utilizado para el compuesto 15-11a.

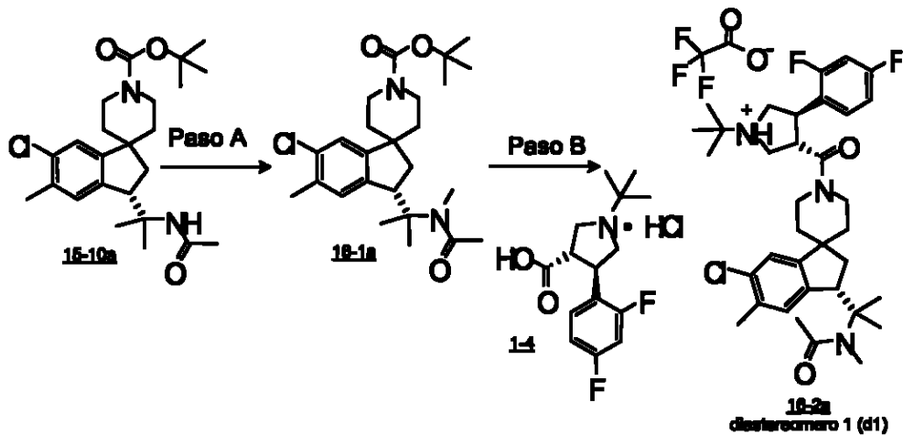
Siguiendo procedimientos similares a los descritos arriba en el ejemplo 83 fueron preparados los siguientes compuestos.

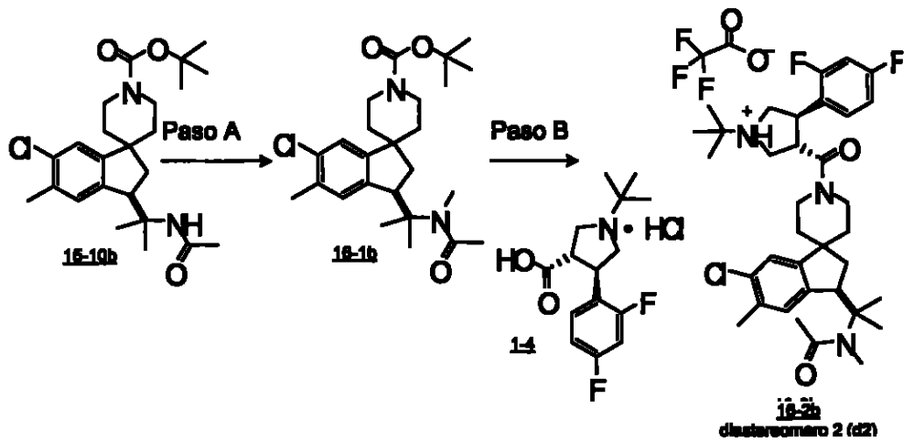


* = diastereomero 1 (d1) y/o diastereomero 2 (d2)

Ej.H-#	n	d1 or d2	R^4	R^5	Ion padre *m/z* (M+H)
84	2	d1	Me	Me	594.3
85	2	d2	Me	Me	594.3
86	1	d1	H	Me	566.4
87	1	d2	H	Me	566.4

Esquema 16





EJEMPLO 88

Preparación de (16-2a) y (16-2b)

Paso A: Preparación de (16-1a y 16-1b)

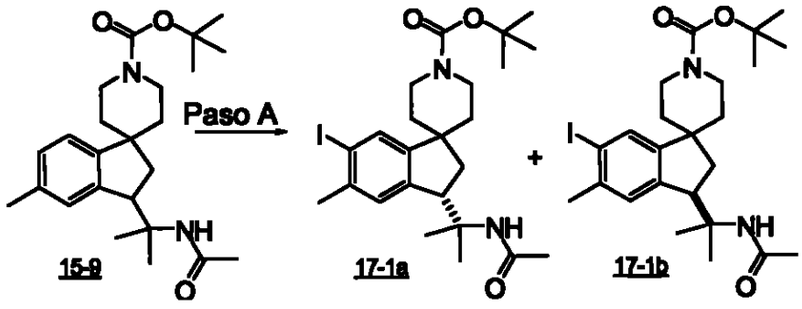
El compuesto 15-10a (86 mg, 0.198 mmol) se azeotropó dos veces con 5 ml de tolueno. Después se añadió 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, y la solución se enfrió hasta -78 °C. Se añadió sodio bis(trimetilsilil)amida (0.6 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano), y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1h. Se añadió iodometano (35 uL, 0.562 mmol) a -78 °C, y la solución se agitó durante la noche mientras se templaba a temperatura ambiente. Luego se añadió sodio bis (trimetilsilil)amida (1.6

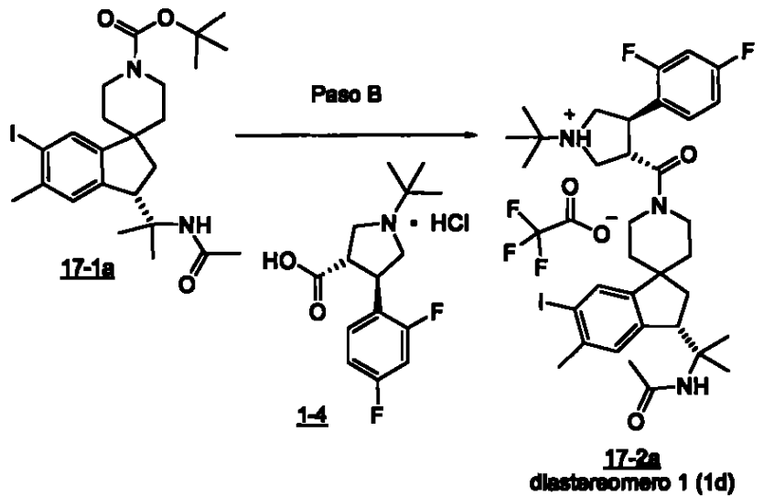
ml de una solución 1M en tetrahidrofurano) adicional a -78 °C y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1h. Se añadió iodometano (85 uL, 1.37 mmol) a -78 °C, y la solución se agitó durante la noche mientras se templaba a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se paró mediante la adición gota a gota de una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se extrajo 3 veces con una mezcla de 1:1 etil acetato / hexanos. Las capas orgánicas se combinaron se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (elusión isocrática; 75% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 16-1a. El compuesto 16-1b se preparó a partir de 15-10b siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 16-1a.

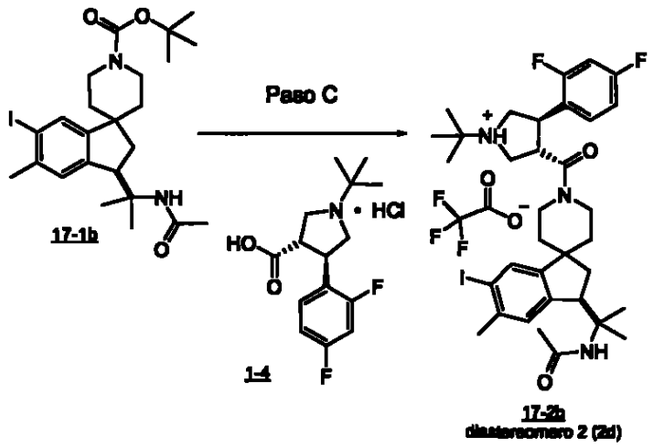
Paso B: Preparación de (16-2a) y (16-2b)

El compuesto 16-2a se preparó a partir de 16-1a siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 15-11a. (*m/z* (ES) 614.3 (MH^+). El compuesto 16-2b se preparó a partir de 16-1b siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 15-11b. (*m/z* (ES) 614.3 (MH^+).

Esquema 17







EJEMPLO 89

Preparación de (17-2a) y (17-2b)

Paso A: Preparación de (17-1a) y (17-1b)

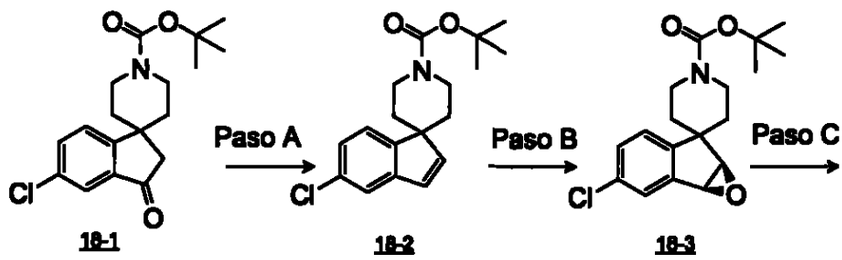
El compuesto 15-9 (140 mg, 0.35 mmol) se disolvió en 3 ml de ácido trifluoracético, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió N-Iodosuccinimida (80 mg, 0.355 mmol), y la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se paró mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. El pH se ajustó a 10 con la adición de hidróxido de sodio acuoso (5.0 M). Se añadieron tiosulfato de sodio (125 mg, 0.504 mmol), una solución acuosa de tiosulfato de sodio saturado (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso (5.0 M, 2 ml). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (15 ml) y se añadió di-tert-butil dicarbonato (150 mg, 0.687 mmol).

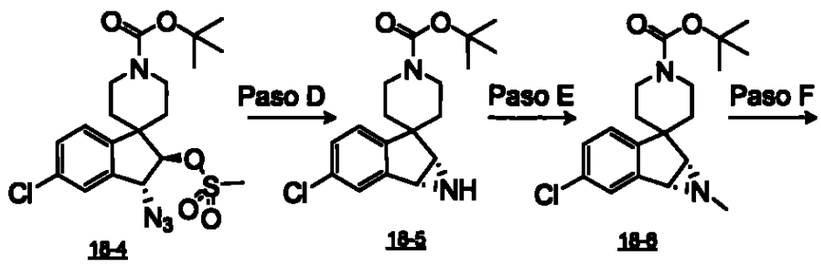
La mezcla se agitó durante aproximadamente 4 horas y luego se extrajo 4 veces con etil acetato y hexanos (aproximadamente 1:1). Las capas orgánicas se combinaron se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 20%-100% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió la mezcla racemica de 17-1a y 17-1b. La mezcla racémica se resolvió en cromatografía de alto desarrollo con una columna ChiralPak AD (columna Chiral Pak AD-H 4.6x250 mm 5u, ratio de flujo0.5 ml/min 7% etanol en heptano, y detección UV a 220 nM) para dar dos enantiomeros separados 17-1a y 17-1b.

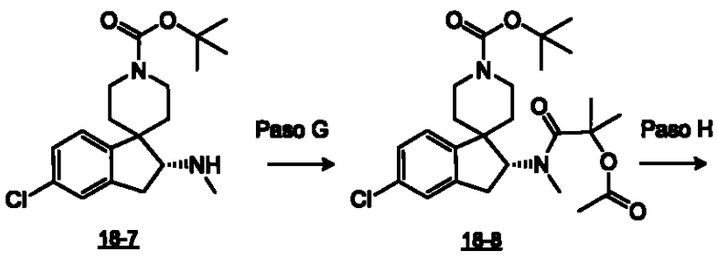
Pasos B-C: Preparación de (17-2a) y (17-2b)

El compuesto 17-2a se preparó a partir del compuesto 17-1a siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 15-11a. (*m/z* (ES) 692.6 (MH^+)). El compuesto 17-2b se preparó a partir del compuesto 17-1b siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 15-11b. (*m/z* (ES) 692.6 (MH^+)).

Esquema 18





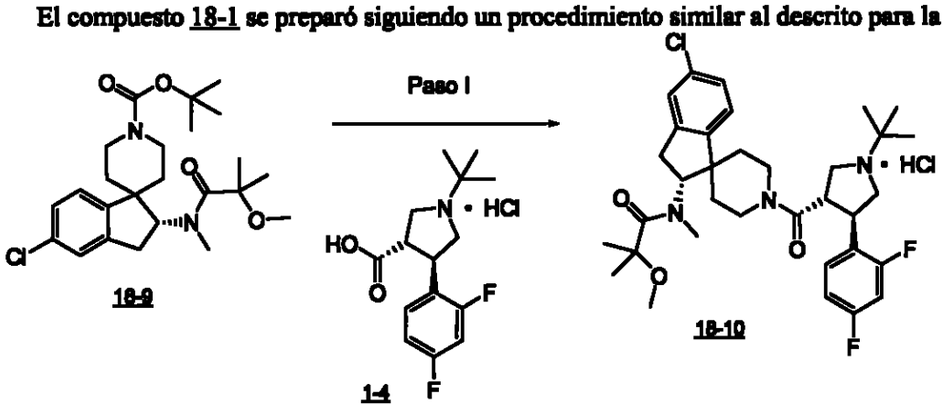


EJEMPLO 90

Preparación del compuesto (18-10)

Paso A: Preparación de (18-2)

El compuesto 18-1 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para la Preparación



de 13-4. Se añadió borohidruro de sodio (0.704 g, 18.61 mmol) a una solución de 18-1 en cloruro de metileno (25 ml) y metanol (150 ml) a aproximadamente 0°C. Después de agitar a aproximadamente 0 °C durante 10 min luego a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2N y hielo. La emulsion resultante se extrajo con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto.Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (7.04 g, 37.01 mmol) a una solución del alcohol en bruto en benceno (500 ml). Después de calentar a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1N y salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. Se añadió di-*tert*-butil dicarbonato a una solución del residuo en bruto en 10% trietilamina / metanol (300 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para

dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 0%-20% etil acetato/hexano como eluyente) rindió el compuesto 18-2 como un sólido blanco, (m/z (ES) 320 (MH+)).

Paso B: Preparación de (18-3)

Se añadieron cloruro de(S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-Di-tert-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexano diamino-manganeso (III) (0.44 g, 0.7 mmol) seguido de 4-fenilpiridina N-oxido (707 mg, 4.12 mmol) a una solución agitada del compuesto 18-2 (4.4 g, 13.76 mmol) en cloruro de metileno (50.0 ml) a aproximadamente 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió hipoclorito de sodio (8.6 ml de una solución acuosa 1.6 M, 13.76 mmol). La mezcla de reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con sulfito de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-55% etil acetato/hexanos como eluyente) rindió el compuesto 18-3 como un sólido blanco (m/z (ES) 336 (MH+)).

Paso C: Preparación de (18-4)

Se añadieron cloruro de amonio (1.47 g, 27.51 mmol) seguido de ázida de sodio (4.07 g, 62.53 mmol) a una solución de 18-3 en metanol:agua (8:1) (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró *in vacuo* hasta la mitad de su volumen original. El residuo se diluyó con agua fría y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. Se añadió cloruro de metanosulfonil (0.89 ml, 11.44 mmol) a una solución del residuo en bruto y trietilamina (2.90 ml, 20.80 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a aproximadamente 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 2N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto 18-4 para lo cual se utilizó sin más purificación (m/z (ES) 457 (MH+)).

Paso D: Preparación de (18-5)

Se añadieron trietilamina (2.81 ml, 20.13 mmol) seguido de difenil-(2(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)fenil)fosfina (3.14 g, 4.43 mmol) a una solución de 18-4 (1.84 g, 4.03 mmol) en THF : agua (10:1) (90 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, el residuo se dividió entre etil acetato, salmuera y hexanos perfluorinados (FC-72, ACROS). La fase orgánica superior se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-50% acetona/cloruro de metileno como eluyente) rindió el compuesto 18-5 como un sólido blanco sucio (m/z (ES) 335 (MH+)).

Paso E: Preparación de (18-6)

Se añadieron carbonato de potasio (0.15 g, 1.08 mmol) seguido de yoduro de metilo (0.03 ml, 0.54 mmol) a una solución del compuesto 18-5 (0.12 g, 0.36 mmol) en acetona. Después de agitar a aproximadamente 50°C durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-55% acetona/cloruro de metileno como eluyente) rindió el compuesto 18-6 (m/z (ES) 349 (MH+)).

Paso F: Preparación de (18-7)

Se añadieron ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0.44 g, 2.34 mmol) seguido de cianoborohidruro de sodio (0.15 g, 2.34 mmol) en cuatro porciones durante un periodo de 1 h a una solución de 18-6 (0.37 g, 0.58 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante unos 30 min, se añadió hidróxido de sodio acuoso 5N (5 ml) agitando continuamente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se extrajo con etil acetato. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 20%-100% etil acetato / hexano como eluyente) rindió el 18-7 como un sólido amarillo pálido (m/z (ES) 351 (MH+)).

Paso G: Preparación de (18-8)

Se añadió dimetilanilina (0.235 ml, 1.85 mmol) a una solución de compuesto 18-7 (65 mg, 0.185 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió cloruro de 2-acetoxiisobutiril (0.13 ml, 0.93 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añadieron dimetilanilina (0.235 ml, 1.85 mmol) y 2- cloruro de acetoxiisobutiril (0.13 ml, 0.93 mmol) y se agitó continuamente durante 18 hr. Los volátiles fueron eliminados *in vacuo*, el residuo se diluyó con etil acetato y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 2N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 5%-40% acetona/cloruro de metileno como eluyente) rindió el compuesto 18-8 (m/z (ES) 479 (MH+)).

Paso H: Preparación de (18-9)

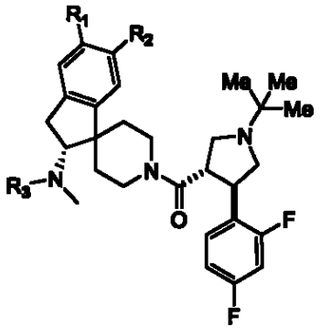
Se añadió metóxido de sodio (1.85ml de una solución 0.5 M en metanol, 0.925 mmol) a una solución del compuesto 18-8 (88 mg, 0.185 mmol) en metanol (4 ml). Después de agitar a reflujo durante la noche, la reacción se enfrió, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. Se añadieron hidruro de sodio (44 mg, 1.85 mmol) seguido de ioruro de metilo (0.058 ml, 0.926

mmol) a una solución de alcohol bruto en tetrahidrofurano : N,N-dimetil formamida (10:1) (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno; los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash sobre silica gel (gradiente de elución; 20%-60% acetona/cloruro de metileno como eluyente) rindió el compuesto 18-9 como un sólido blanco (m/z (ES) 451 (MH+)).

Paso I: Preparación de (18-10)

El compuesto 18-10 se preparó a partir del compuesto 18-9 siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto 8-12 (*m/z* (ES) 616 (MH^+)).

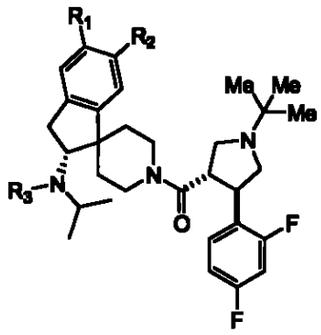
Siguiendo procedimientos similares a los descritos arriba en el ejemplo 90, los siguientes compuestos fueron preparados:



Ej. #	R1	R2	R3	Ion padre *m/z* (M+H)
91	Cl	H	COMe	558
92	Cl	H	SO2Me	594
93	Cl	H	SO2NH2	595
94	Cl	Me	SO2Me	608
95	Cl	Me	COC(Me)2OMe	630
96	H	H	COMe	524
97	H	H	SO2Me	560
98	H	H	CO2Me	540
99	H	H	CO(ciclopropil)	540
100	H	H	CO(ciclopropil)	550
101	H	H	COiPr	552

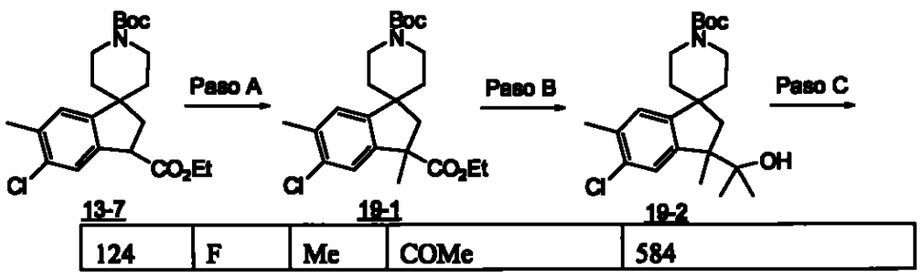
102	F	H	COMe	542
103	F	H	SO2Me	578
104	F	Me	COMe	556
105	F	Me	SO2Me	592
106	H	H	COC(Me)2OH	568
107	H	H	COC(Me)2OMe	582
108	H	H	COCH2OH	540
109	H	H	COCH2OMe	554
110	H	H	COCH2C(Me)2OH	582
111	H	H	COCH2CH2OH	554
112	H	H	COCH2CH2Cl	572
113	H	H	COCHF2	560
114	H	H	COCH=CH2	536

Siguiendo procedimientos similares al descrito arriba en el ejemplo 51, los compuestos siguientes fueron preparados:

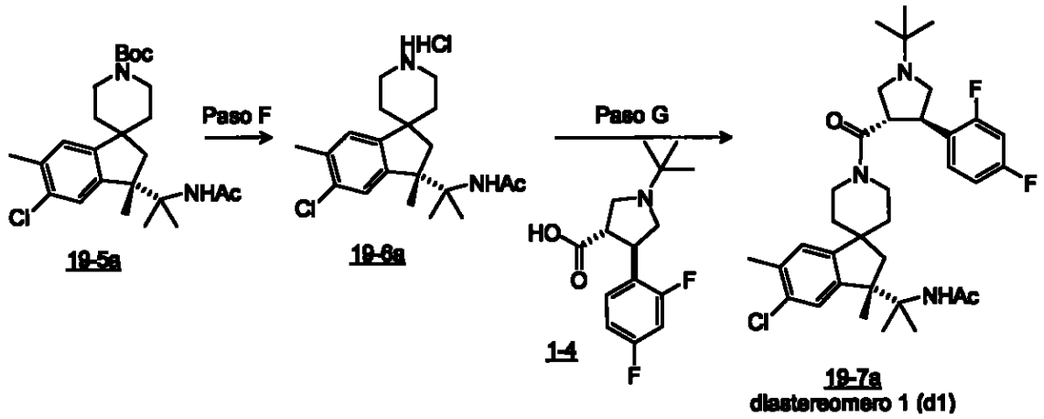


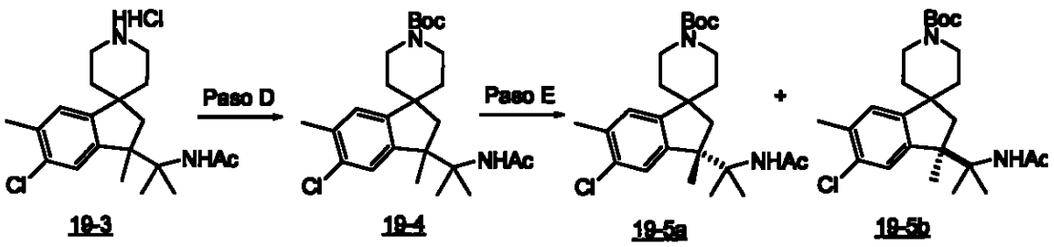
Ej. #	R1	R2	R3	Ion padre *m/z* (M+H)
115	Cl	H	COMe	586
116	Cl	H	CO(ciclopropil)	612
117	Cl	Me	COMe	600
118	Me	Me	COMe	580
119	Me	Me	CO(ciclopropil)	606
120	Me	Me	COiPr	608
121	H	H	CO(ciclopropil)	578
122	H	H	COiPr	580
123	F	H	COMe	570

Esquema 19



124	F	Me	COMe	584





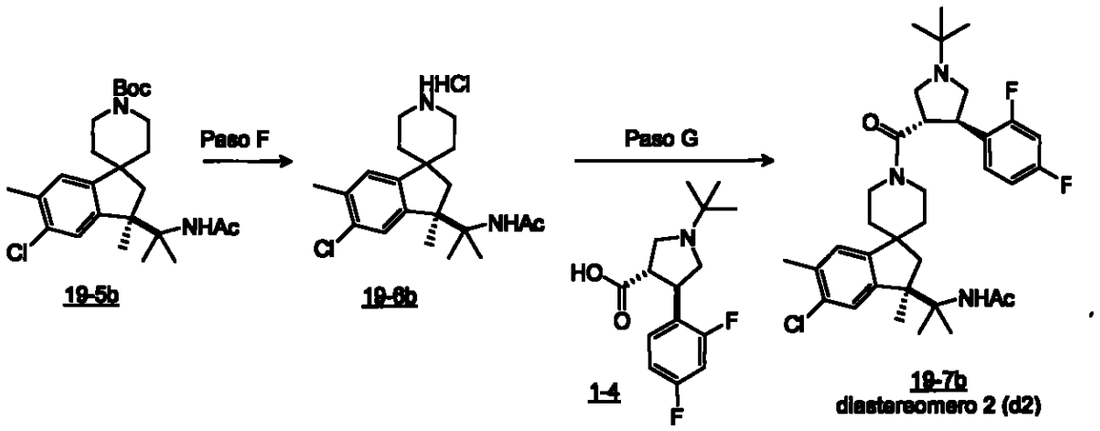
19-3 19-4 19-5a 19-5b

EJEMPLO 125

Preparación del compuesto (19-7a y 19-7b)

Paso A: Preparación de (19-1)

A una solución agitada de LDA (1.5 M en ciclohexano, Aldricoh, 1.8 ml, 2.7 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió el compuesto 13-7 (725 mg, 1.77 mmol) en THF (5ml) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, luego se añadió MeI (553µl, 8.85 mmol). La mezcla de reacción se templó lentamente hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió



19-5b 19-6b 1-4 19-7b diastereomero 2 (d2)

HCl acuoso 1N frío (30ml) y EtOAc (30ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. La purificación MPLC utilizando 0%-30% EtOAc en hexano como eluyente solvente rindió el compuesto 19-1. Calc. para $C_{23}H_{32}ClNO_4$: 421; encontrado mediante LC-MASS: M+Na = 444.

Paso B: Preparación de (19-2)

Se añadió gota a gota a una solución agitada del compuesto 19-1 (450mg, 1.06 mmol) en THF seco (15ml) a -78°C MeLi (1.5 M en éter, 5ml, 7.46 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, luego se paró con HCl 1N en éter (8 ml). La mezcla se echó a $NaHCO_3$/EtOAc acuoso saturado en frío (30ml/30ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

$MgSO_4$, y se concentró in vacuo para rendir el compuesto 19-2. Calc. para $C_{23}H_{34}ClNO_3$: 407; encontrado mediante LC-MASS M+Na = 430.

Paso C: Preparación de (19-3)

El compuesto 19-2 (320 mg, 0.786 mmol) se disolvió en 15 ml de acetonitrilo seco, luego se añadió H_2SO_4 (642 µl, 11.8 mmol) concentrado mientras que un frasco de reacción se introdujo en un baño de agua fría. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se evaporaron, y el residuo se dividió entre NaOH (1N, 25 ml) frío y CH_2Cl_2 (25 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se acidificó para formar la sal HCl utilizando HCl 1N en éter y se concentró in vacuo para dar el compuesto 19-3. Calc. para $C_{20}H_{29}ClN_2O$: 348, encontrado en LC-MASS M+1 = 349

Paso D: Preparación de (19-4)

A una solución agitada del compuesto 19-3 (250 mg, 0.65 mmol) en CH_2Cl_2 (20ml) se añadió DIEA (226µL, 1.3 mmol) y di-tert-butil carbonato (184.4mg, 0.845 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de desarrollo acuoso (se lavó con 1N HCl y $NaHCO_3$ saturado) para rendir el compuesto 19-4. Calc. MW para $C_{25}H_{37}ClN_2O_3$: 448, encontrada M+Na = 471.

Paso E: Preparación de (19-5a y 19-5b)

La resolución de HPLC quiral de la mezcla racémica del compuesto 19-4 en un sistema HPLC Gilson quiral rindió los enantiómeros individuales 19-5a y 19-5b utilizando una columna ChiralPak AD-H y 7% IPA/Heptano como solvente eluyente. Calc. MW para $C_{25}H_{37}ClN_2O_3$: 448, encontrado M+Na = 471 para ambos 19-5a y 19-5b.

Paso F: Preparación de (19-6a y 19-6b)

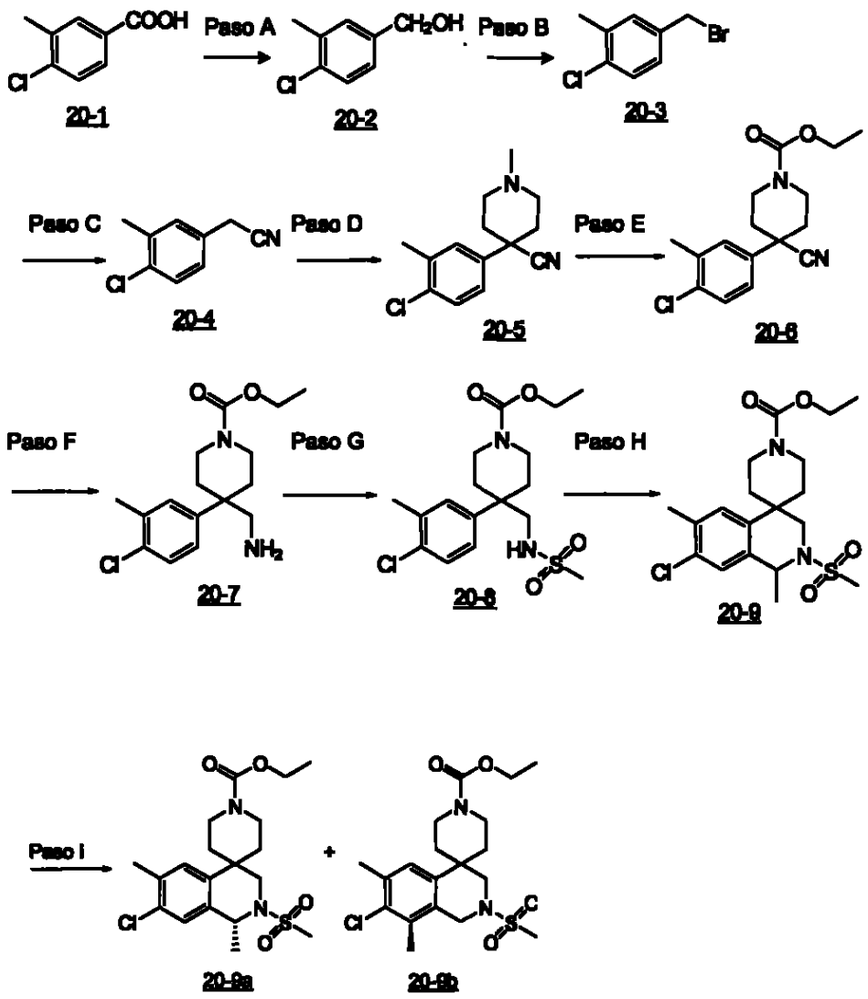
El compuesto 19-5a (65 mg) se disolvió en HCl 4N en dioxano (15 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, seguido de evaporación hasta sequedad para rendir el compuesto 19-6a. Calc. MW para $C_{20}H_{29}ClN_2O$: 348, encontrado M+1 = 349 en LC-MASS. El compuesto 19-5b (70 mg) se disolvió en HCl 4N en dioxano (15 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, seguido de evaporación hasta sequedad para rendir el compuesto 19-6b. Calc. MW for $C_{20}H_{29}ClN_2O$: 348, encontrado M+1 = 349 en LC-MASS.

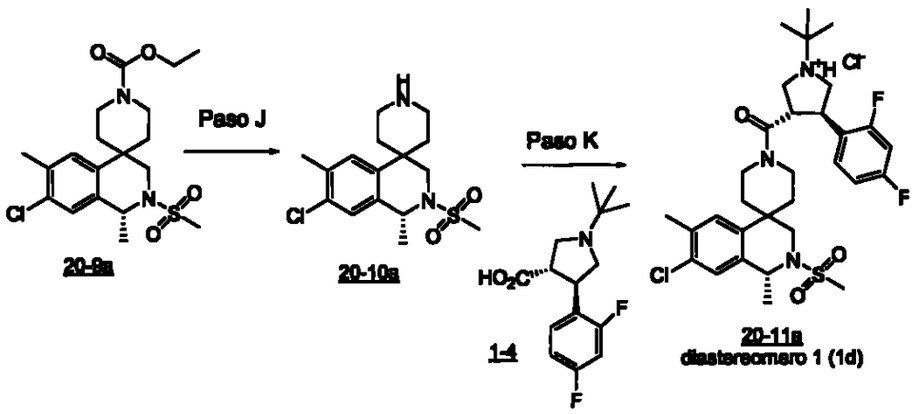
Paso G: Preparación de (19-7a y 19-7b)

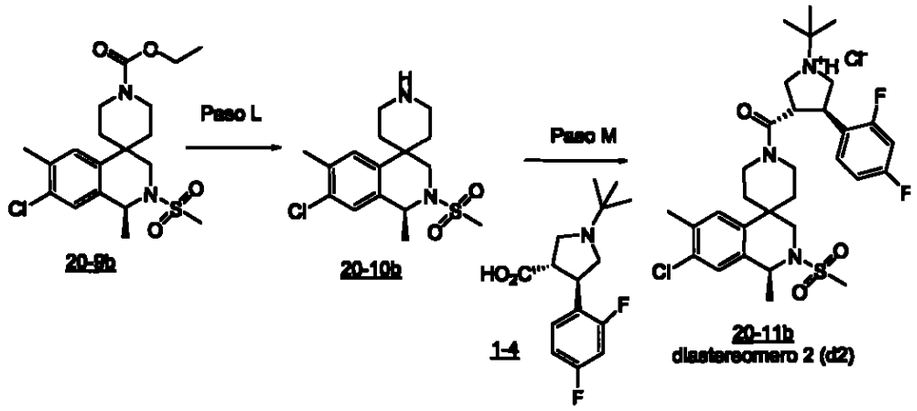
A una solución agitada del compuesto 19-6a (35mg, 0.091 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió DIEA (63 µl, 0.365 mmol), el compuesto 1-4 (31 mg, 0.109 mmol), HOAt (15 mg, 0.109 mmol) y HATU (69 mg, 0.182 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para la purificación se utilizó TLC Preparativa utilizando 10% MeOH en CH_2Cl_2 como un solvente eluyente, seguido de acidificación utilizando HCl 1N en éter para rendir el compuesto 19-7a como un sólido blanco. Calc. MW for $C_{35}H_{46}ClF_2N_3O_2$: 613; encontrado en LC-MASS M+1 = 614. A una solución agitada del compuesto 19-6b (35mg, 0.091 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió DIEA (63 µl,

0.365 mmol), el compuesto 1-4 (31 mg, 0.109 mmol), HOAt (15 mg, 0.109 mmol) y HATU (69 mg, 0.182 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En la purificación se utilizó TLC preparativa 10% MeOH en CH_2Cl_2 como solvente eluyente, seguido de acidificación utilizando HCl 1N en éter para rendir el compuesto 19-7b como un sólido blanco. Calc. MW para $C_{35}H_{46}ClF_2N_3O_2$: 613, encontrado en LC-MASS M+1 = 614.

Esquema 20







EJEMPLO 126

Preparación del compuesto (20-11)

Paso A: Preparación de (20-2)

Se disolvió el ácido 4-cloro-3-metil benzoico 20-1 (8.40 g, 49.2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), y la mezcla se enfrió a -78 °C en hielo seco-baño de acetona. Una solución de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (1.0 M, 73.8 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 1 hr. Luego la reacción se paró añadiendo lentamente agua (2.9 ml), NaOH (5N, 2.9 ml) y agua (9 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con etil acetato, y el filtrado se concentró para rendir el 20-2.

Paso B: Preparación de (20-3)

Una solución del compuesto 20-2 (8.20 g, 52.4 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió lentamente, bajo agitación, trifenil fosfina (17.85 g, 68.06 mmol) en

pequeñas porciones durante 5 min, seguido de la lenta adición de tetrabromuro de carbono (22.57 g, 68.06 mmol) en pequeñas porciones durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró para dar un residuo. El residuo se cargó a un cartucho 40M Biotage y se eluye con etil acetato/hexanos (10%) para rendir el compuesto 20-3 mezclado con bromoformo, el cual fue utilizado para el siguiente paso sin más purificación.

Paso C: Preparación de (20-4)

A una solución de cloruro de tetrabutilamonio (43.65 g, 157.08 mmol), cianida de potasio (10.23g, 157.08 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (60 ml) y agua (30ml), se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de 20-3 en acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y luego se paró mediante la adición de agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo mediante etil acetato (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (65M, etil acetato/hexanos entre 0 a 10%) para rendir el compuesto 20-4 (m/z (ES) $(M+H)^+$=166).

Paso D: Preparación de (20-5)

El compuesto 20-4 (6.48 g, 39.13 mmol) se cargó en un matraz de 500 ml de fondo redondo y un cuello con clorhidrato de mecloretamina (7.53 g, 39.13 mmol), hidrosulfato de tetrabutilamonio (0.664 g, 1.96 mmol) y NaOH (50%, 60 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a reflujo en un baño de aceite de100 °C durante 3 h. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (50ml) y se extrajo mediante etil acetato (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El resultante en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho 65M, etil acetato/ hexanos entre 10% a 100% y luego 10% MeOH/0.1% NH_3/CH_2Cl_2) para rendir el producto 20-5 (m/z (ES) $(M+H)^+$=249).

Paso E: Preparación de (20-6)

El compuesto 20-5 (1.05 g, 4.22 mmol) se disolvió en 1, 2-dicloroetano (9 ml) y etil cloroformato (0.916 g, 0.807 ml, 8.44 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 19 h durante la noche. Luego la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante MPLC (cartucho 25 M, etil acetato/hexanos entre 0 % to 25 %) para rendir el producto 20-6 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 307).

Paso F: Preparación de (20-7)

A una solución del compuesto 20-6 (0.841 g, 2.74 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió borano en tetrahidrofurano (1.5 M, 5.5 ml, 8.22 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego a 40 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se paró mediante la adición lenta de metanol (2 ml) y NaOH (1N, 5 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo mediante etil acetato (3 x). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para rendir el compuesto 20-7 (m/z (ES) $(M+H)^+$=311).

Paso G: Preparación de (20-8)

Una mezcla de compuesto 20-7 (2.74 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) y trietil amina (0.683 g, 0.886 ml, 6.85 mmol) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y cloruro de metanosulfonil (0.408 g, 0.277 ml, 3.56 mmol) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se paró añadiendo agua (4 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho 25 S, etil acetato/hexanos entre 10% to 50%) para dar el compuesto 20-8 (m/z (ES) $(M+H)^+$=389).

Paso H: Preparación de (20-9)

El compuesto 20-8 (129.3 mg, 0.333 mmol) se disolvió en ácido acético (0.8 ml), luego se añadió acetaldehído (29.3 mg, 0.665 mmol), seguido de la adición gota a gota de ácido de azufre (0.3 ml) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y media. La reacción se paró diluyendo con agua (2 ml) y se extrajo con etil acetato (4x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, $NaHCO_3$ saturado, agua, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante preparación TLC (2000 nm, etil acetato:hexanos = 2:3) para rendir el compuesto 20-9 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 415).

Paso I: Preparación de (20-9a y 20-9b)

La separación quiral de la mezcla de 20-9 (1 mg en 1 ml EtOH o isopropanol) en una columna preparativa Chiral OD utilizando un gradiente de elución del 4 % al 40% EtOH en heptano rindió los dos enantiomeros 20-9a (m/z (ES) $(M+H)^+$= 415) y 20-9b (m/z (ES) $(M+H)^+$= 415).

Paso J: Preparación de (20-10a)

El compuesto 20-9a se disolvió en una solución al 38% de HBr en AcOH (1 ml). La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite de 95 °C durante 1 h, luego el solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa utilizando el gradiente de elución de acetonitrilo y agua entre 20% a 80% para rendir el compuesto 20-10a (m/z (ES) $(M+H)^+$= 343), el cual se convirtió a su sal HCl.

Paso K: Preparación de (20-11a)

A una solución del compuesto 20-10a (20.3 mg, 0.054 mmol), ácido 1-4 (16.7 mg, 0.058 mmol) y cloruro de metileno (1ml), se añadió diisopropiletil amina (47 µL, 0.27 mmol). La mezcla se agitó hasta que todo el sólido se disolvió. Luego fueron añadidos O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 24.6 mg, 0.065 mmol), y 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (HOAT, 7.3 mg, 0.054 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente luego se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (1ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el

residuo resultante se purificó por HPLC de fase reversa (gradiente 20 % a 80% acetonitrilo en agua) para rendir el producto 20-11a (m/z (ES) $(M+H)^+$= 608), el cual se convirtió a su sal HCl.

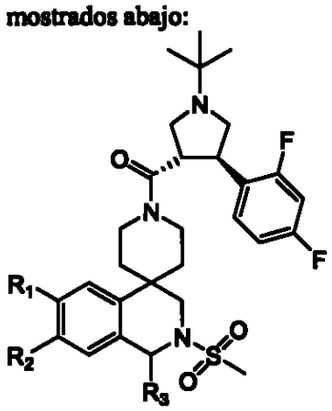
Paso L: Preparación de (20-10b)

Un procedimiento similar al Paso J se utilizó para la preparación de 20-10b (m/z (ES) $(M+H)^+$= 343) a partir de 20-9b.

Paso M: Preparación de (25-11b)

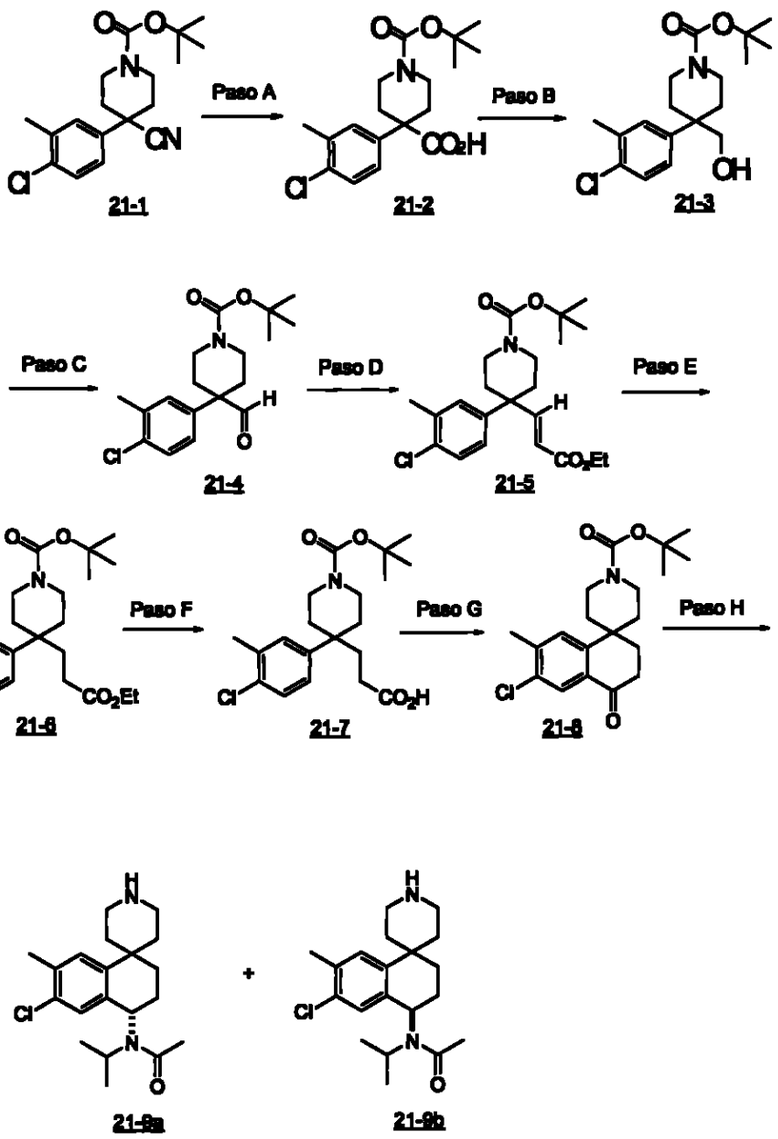
Un procedimiento similar al Paso K se utilizó para la preparación de 20-11b (m/z (ES) $(M+H)^+$= 608)) a partir de 20-10b.

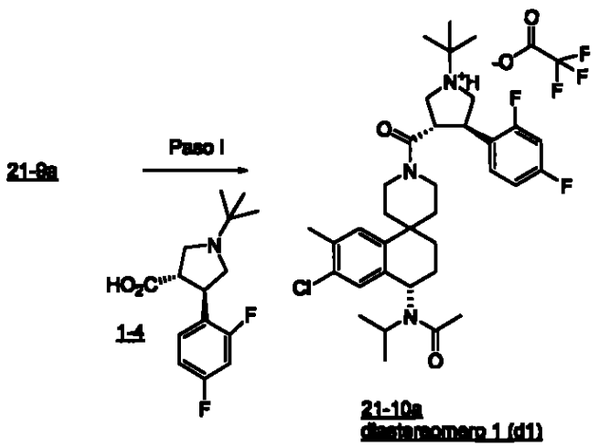
Siguiendo el procedimiento descrito arriba en el EJEMPLO 126, fueron preparados los compuestos mostrados abajo:

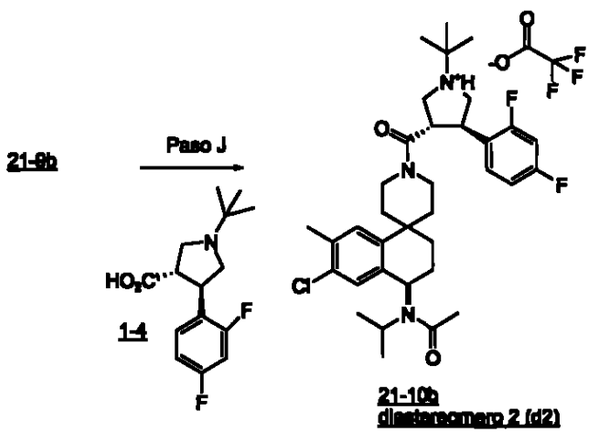


Ej. #	R1	R2	R3	d1 o d2	Ion padre *m/z* (M+H)
127	Me	Cl	H		594
128	Me	Me	H		574
129	Me	Me	Me	d1	588
130	Me	Me	Me	d2	588
131	Me	Me	Et		602
132	H	Cl	H		580
133	H	Me	H		560

Esquema 21


Paso A
Paso B
Paso C
Paso D
Paso E
Paso F
Paso G
Paso H
21-1
21-2
21-3
21-4
21-5
21-6
21-7
21-8
21-9a
21-9b





EJEMPLO 134

Preparación del compuesto (21-10a y 21-10b)

Paso A: Preparación de (21-2)

El compuesto 21-1 se preparó utilizando un procedimiento similar al procedimiento utilizado para preparar compuesto 20-6. El compuesto 21-1 (1.77 g, 5.29 mmol) se cargó en un vaso sellado con HCl (30 ml) concentrado. El vaso se selló mediante una tapa roscada y la mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite de 10 °C durante 18 h durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se eliminó mediante evaporación por rotación. El residuo resultante se transfirió luego a un matraz de 250 ml de fondo redondo y un cuello mediante cloruro de metileno (50 ml), luego se añadió TEA (1.07 g, 1.378 ml, 10.58 mmol), seguido de la adición de di-tert-butil dicarbonato (1.50 g, 6.88 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó mediante etil

acetato (100 ml) y se lavó con HCl (2 N, 50 ml) frío, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, filtrado y se concentró para rendir el compuesto 21-2 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 354).

Paso B: Preparación de (21-3)

El compuesto 21-2 se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco acetona, y se añadió a una solución de borano en THF (1.5 M, 17.6 ml, 26.45 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 min, luego a temperatura ambiente durante 3 hr, y luego se paró con metanol (3 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto resultante en bruto se purificó mediante MPLC (40S, etil acetato/hexanos entre 0 a 30%) para rendir el compuesto 21-3 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 340).

Paso C: Preparación de (21-4)

El compuesto 21-3 (1.8 g, 5.29 mmol) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (15 ml), luego se añadió N-metilmorfolina N-oxido (NMO, 0.745 g, 6.35 mmol) y una criba molecular activada (4 A, 1 g) . La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada. Se añadió en una porción Tetrapropilamonio perruluegoato (TPAP, 93 mg, 0.265 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de silica gel (100g) a plato corto y se lavó con una mezcla de etil acetato/hexanos (2:3, 250 ml). El filtrado se concentró para rendir el compuesto 21-4 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 338).

Paso D: Preparación de (21-5)

El compuesto 21-4 (1.62 g, 4.79 mmol) se cargó en un matraz de 100 ml de fondo redondo con un cuello con trietilfosforoacetato (1.62 g, 7.19 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, luego se añadió NaH (326 mg, 8.15 mmol) se añadió en pequeñas porciones durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se paró mediante agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante MPLC (40M, etil acetato/hexanos entre 0 a 20%) para rendir el compuesto 21-5 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 408).

Paso E: Preparación de (21-6)

El compuesto 21-5 (1.48 g, 3.63 mmol) se cargó en un matraz de 100 ml de fondo redondo con dioxido de platino (100 mg) y etanol (20 ml). El matraz se conectó a un balón de hidrógeno. El sistema se puso al vacío y se rellenó con hidrógeno tres veces y luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se filtró a través de una capa fina de celita y se lavó con etanol. El filtrado se concentró para rendir el compuesto 21-6 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 410).

Paso F: Preparación de (21-7)

El compuesto 21-6 (1.18 g, 2.88 mmol) se disolvió en MeOH (6 ml), luego una solución de NaOH (5 N in agua, 4 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, luego se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en etil acetato (60 ml) y se acidificó con HCl (2N) a pH 2. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó durante $MgSO_4$, se filtró y se concentró para rendir el compuesto 21-7 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 382).

Paso G: Preparación de (21-8)

El compuesto 21-7 (1.08 g, 2.88 mmol) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (10 ml), luego se añadió oxalil cloruro (538 mg, 4.32 mmol) gota a gota durante 5 min. La reacción se inició con una gota de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 luego se concentró mediante evaporación rotatoria para dar el cloruro de acilo. El cloruro de acilo se disolvió en cloruro de metileno (10 ml),se añadió tricloruro de alumio (845 mg, 6.34 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se paró con agua (1 ml). La mezcla luego se diluyó con etil acetato (50 ml) y se neutralizó con NaOH 2N hasta que se disolvió todo el sólido. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para rendir un aceite. El aceite se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y se añadió trietilamina (TEA, 583 mg, 5.76 mmol). La mezcla se agitó mientras se añadió di-tert-butil dicarbonato (943 mg, 4.32 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después el solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, el residuo se purificó mediante MPLC (25M, etil acetato/hexanos entre 0 a 20%) para rendir el compuesto 21-8 (m/z (ES) $(M+H)^+$= 364).

Paso H: Preparación de (21-9a y 21-9b)

El compuesto 21-8 (124 mg, 0.341 mmol) se cargó en un tubo sellado con acetato de sodio (140 mg, 1.704 mmol), isopropil amina (161.3 mg, 2.73 mmol), metanol (1.5 ml) y polvos de criba molecular (3 A, 1g). El tubo se selló con una tapa de rosca y la mezcla de reacción se agitó y se calentó en un baño de aceite de 85 °C durante 19 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio en una porción (103 mg, 2.73 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se paró con agua (1.5 ml). El sólido resultante se filtró a través de una capa fina de celita y se lavó con metanol (3 ml). El filtrado se concentró para rendir la amina. La amina se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se añadió TEA (173 mg, 1.71 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de acetilo (40.1 mg, 0.512 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se paró con cloruro de amonio (2 ml, saturado). La capa acuosa se extrajo mediante cloruro de metileno (3x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentrarom. El producto resultante en bruto se purificó mediante TLC preparativa (2x2000 nm, etil acetato: hexanos = 2:3) para rendir el racemico amida (m/z

(ES) $(M+H)^+$= 449). Los dos enantiomeros de la amida fueron separados utilizando una columna quiral AD-H con isopropanol al 7% en heptano como eluyente solvente y 220 nm como longitud de onda de detección para dar el enantiomero Boc protegido del compuesto 21-9a (m/z (ES) $(M+H)^+$= 449) y el enantiomero Boc protegido del compuesto 21-9b (m/z (ES) $(M+H)^+$= 449). El enantiomero Boc protegido del compuesto 21-9a (31.o mg, 0.069 mmol) se trató con una mezcla de HCl concentrado (0.5 ml) y metanol (1 ml) a 40 °C durante 40 min. La mezcla luego se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno dos veces para rendir la sal HCl del compuesto 21-9a (m/z (ES) $(M+H)^+$= 349). Un procedimiento similar se utilizó para preparar la sal HCl del compuesto 21-9b (m/z (ES) $(M+H)^+$= 349).

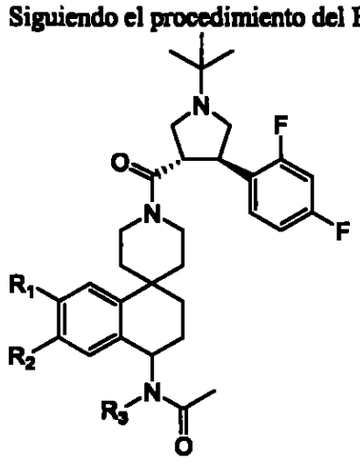
Paso I: Preparación de (21-10a)

El compuesto 21-9a (0.0691 mmol) se cargó en un matraz de 15 ml de fondo redondo de un cuello con ácido 1-4 (21.5 mg, 0.076 mmol), cloruro de metileno anhidro (1 ml), diisopropiletilamina (26.8 mg, 0.207 mmol). La mezcla se agitó hasta que todo el sólido se disolvió. Luego se añadieron O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametilurono hexafluorofosfato (HATU, 31.5 mg, 0.083 mmol) y 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (HOAT, 9.4 mg, 0.0691 mmol) subsecuentemente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h hasta que se mostró que se completa la reacción en LC-MS. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa utilizando el gradiente de elución (20% a 80% acetonitrilo en agua) para rendir la sal TFA de 21-10a (m/z (ES) $(M+H)^+$= 614).

Paso J: Preparación de (21-10b)

Se utilizó un procedimiento similar el Paso I para preparar el compuesto 21-10b, como una sal TFA, a partir del compuesto 21-9b. (m/z (ES) $(M+H)^+$= 614).

Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 134, fueron preparados los compuestos listados abajo:



Ej. #	R1	R2	R3	d1 o d2	Ion padre *m/z* (M+H)

135	Me	Cl	H	d1	572
136	Me	Cl	H	d2	572
137	Me	Me	H	d1	552
138	Me	Me	H	d2	552
139	Me	Me	^{i}Pr	d1	594
140	Me	Me	^{i}Pr	d2	594

ENSAYOS BIOLÓGICOS

A. Ensayos de unión

Los ensayos de unión de membrana se utilizaron para identificar los inhibidores competitivos de unión ^{125}I-NDP-alfa-MSH en clones humanos MCRs expresados en ratones L- o células de ovarios de hamster chinos (CHO)-.

Las líneas celulares que expresaron receptores de melanocortina se pusieron a crecer en frascos T-180 que contienen un medio selectivo de composición: 1 L Dulbecco's Medio Eagles modificado (DMEM) con 4.5 g L-glucosa, 25 mM Hepes, sin piruvato de sodio, (Gibco/BRl); 100 ml 10% serum bovino fetal inactivado por calor (Sigma); 10 ml 10,000 unidad/ml penicoillina & 10,000 µg/ml estreptomicina (Gibco/BRl); 10 ml 200 mM L-glutamina (Gibco/BRl); 1 mg/ml geneticina (G418) (Gibco/BRl). Las células crecieron a 37°C con CO_2 y con control de humedad hasta la densidad celular y el número de células deseadas.

El medio fue eliminado y se añadió 10 mls/monocapa de enzima-libre del medio de disociación (Specialty Media Inc.). Las células se incubaron a 37°C durante 10 min o hasta que las células se desprendieron cuando el frasco se golpea contra la mano.

Las células se sembraron en tubos de centrífuga de 200 ml y se rotaron a 1000 rpm, a 4° C, durante 10 min. El supernatante se descartó y las células se resuspendieron en 5 mls/membrana monocapa. Se realizó la preparación del buffer con la composición: 10 mM Tris pH 7.2-7.4; 4 µg/ml Leupeptina (Sigma); 10 µM Fosforamidon (Boehringer Mannheim); 40 µg/ml Bacitracina (Sigma); 5 µg/ml Aprotinina (Sigma); 10 mM Pefabloc (Boehringer Mannheim). Las células se homogenizaron con motor-conducido doumce (Talboy setting 40), utilizando 10 golpes para el centrifugado homogéneo a 6,000 rpm, 4°C, durante 15 min.

Los pellets se resuspendieron en 0.2 mls/monocapa membrana prep buffer y las alícuotas se colocaron en tubos (500-1000 µL/tubo) y se enfriaron rápido en nitrógeno líquido y luego se almacenaron a -80°C.

Los compuestos test o no marcados NDP-α-MSH se añadieron a 100 µL de buffer de unión de membrana hasta una concentración final de 1 µM. El buffer de unión de membrana tenía la composición: 50 mM Tris pH 7.2; 2 mM $CaCl_2$; 1 mM $MgCl_2$; 5 mM KCl; 0.2% BSA; 4 µg/ml Leupeptin (SIGMA);

10 μM Fosforamidon (Boehringer Mannheim); 40 μg/ml Bacitracina (SIGMA); 5 μg/ml Aprotinina (SIGMA); y 10 mM Pefabloc (Boehringer Mannheim). Se añadió cien μL de buffer de unión de membrana que contiene 10-40 μg proteína de membrana, seguido de 100 μM 125I-NDP-α-MSH hasta una concentración final de 100 pM. La mezcla resultante se puso en el vortex un corto espacio de tiempo y se incubó durante 90-120 min a temperatura ambiente mientras se agitaba.

La mezcla se filtró con un filtro Packard Micoroplate 196 utilizando un aparato Packard Unifilter 96-platillos filtro GF/C con 0.1% polietilenimina (Sigma). El filtro se lavó (5 veces con un total de 10 ml por pocillo) a temperatura ambiente de lavado de filtro teniendo la composición : 50 mM Tris-HCl pH 7.2 y 20 mM NaCl. El filtro se secó, y el frasco sembrado y 50 μL of Packard Micoroscint-20 se añadió a cada pocillo. La parte superior se sembró y la radioactividad se cuantificó en un contador Escintilador Packard Topcount Micoroplato .

B. Ensayo funcional

Los ensayos funcionales basados en células se desarrollaron para discriminar los agonistas receptores de melanocortina de los antagonistas.

Las células (por ejemplo, CHO- o células Lu otras células eucariotas) expresan el receptor de melanocortina humana (ver ej. Yang-YK; Ollmann-MM; Wilson-BD; Dickinson-C; Yamada-T; Barsh-GS; Gantz-I; Mol-Endocrinol. 1997 Mar; 11(3): 274-80) se disociaron de los tejidos en frascos de cultivo mediante la adición de bufer salino libre de fosfato de Ca y Mg (14190-136, Life Technologies, Gaithersburg, MD) y separadas seguido de una incubación durante 5 min a 37°C con bufer de disociación libres de enzimas (S-014-B, Specialty Media, Lavellette, NJ). Las células se recogieron mediante centrifugación y se resuspendieron en una solución salina Earle balanceada (14015-069, Life Technologies, Gaithersburg, MD) con adiciones de 10 mM HEPES pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM glutamina y 1 mg/ml de albúmina de serum bovino. Las células fueron contadas y diluídas de 1 a 5 x 10^6/ml. El inhibidor fosfodiesterasa 3-isobutil-1-metilxantina se añadió a las células a 0.6 mM.

Los compuestos test se diluyeron en dimetilsulfoxido (DMSO) (10^{-5} to 10^{-10} M) y una solución 0.1 en volumen de compuesto se añadió a 0.9 volumenes de suspensión de células; la concentración final de DMSO fue del 1%. Después a temperatura ambiente se incubaron durante 45 min, las células fueron lisadas mediante incubación a 100°C durante 5 min para dar cAMP acumulado.

El cAMP fue medido en una alicuota de células lisadas con el ensayo de deteción de cAMP Amersham (Arlington Heights, IL) (RPA556). La cantidad de cAMP producido el cual resultó entre un compuesto desconocido se comparó con la cantidad de cAMP producido en respuesta a alfa-MSH el cual se definió como un agonista 100%. El EC_{50} se definió como la concentración del compuesto el cual resulta de la mitad de la máxima estimulación, cuando se comparó con los propios niveles máximos de estimulación.

Ensayo antagonista: la actividad antagonista se definió como la capacidad de un compuesto de bloquear la producción de cAMP en respuesta a alfa-MSH. Se prepararon la solución de los compuestos test y las células que contienen el receptor y se mezclaron como se menciona arriba, la mezcla se incubó durante 15 min, y una dosis EC_{50} (aproximadamente 10 nM alfa-MSH) se añadió a las células. El ensayo se terminó en 45 min y se cuantificó el cAMP como arriba. El porcentaje de inhibición se determinó comparando la cantidad de cAMP producido en la presencia y el producido en la ausencia del compuesto test.

C. Modelos de ingesta in vivo

1) Ingesta de comida durante la noche. Se inyectaron ratas Sprague Dawley intracerebroventricoularmente con un compuesto test en 400 nL de 50% propileno glicol/fluido cerebroespinal artificial una hora antes de entrar en el ciclo de oscuridad (12 horas). La ingesta de comida se determinó utilizando un sistema computerizado en el cual la comida de cada rata se colocaba en un balance monitorizado por computadora. Se medía la ingesta de comida acumulada durante las 16 h posteriores de administración del compuesto.

2) Ingesta de comida en dieta inducida en ratones obesos. Se les dosifica intraperitonealmente el compuesto test a ratones machos C57/B16J con una dieta alta en calorías (60% de calorías grasas) durante 6.5 meses a partir de 4 semanas de edad. La ingesta de comida y el peso corporal se miden durante un periodo de ocho días. Se determinaron los parámetros bioquímicos relacionados con la obesidad, incluyendo leptina, insulina, triglicerido, ácidos libres de grasas, colesterol y los niveles de glucosa en serum.

D. Ensayo Ex Copula de rata

Se utilizan ratas masculinas sexualmente maduras derivadas Sprague Dawley (CD) (de 60 días) con el ligamento soporte eliminado quirúrgicamente para prevenir la retracción del pene en la bolsa del pene durante las evaluaciones ex copula. Los animales recibieron comida y agua *ad lib* y guardan un ciclo normal de luz/oscuridad. Los estudios se llevan a cabo durante el ciclo de luz.

1) Condicionamiento del freno supino para los tests de reflejo ex copula. Este condicionamiento llevo ~ 4 días. El primer día, los animales eran puestos en un restringidor oscurecido y se dejan durante 15 - 30 minutos. El segundo día, los animales son restringidos en una posición supina en el restringidor durante 15 - 30 minutos. El tercer día, los animales son restringidos en una posición supina con la bolsa del pene retraída durante 15 - 30 minutos. El cuarto día, los animales son restringidos en una posición supina con la bolsa del pene retraída hasta que se observa una respuesta del pene. Algunos animales requieren más días de condicionamiento antes de que se aclimaten a los procedimientos, los que no

responden son eliminados sin más evaluaciones. Después de cualquier manipulación o evaluación a los animales se les da un premio para asegurar el refuerzo positivo.

2)Test de reflejo. Las ratas son suavemente restringidas en la posición supina con sus torsos anteriores dentro de un cilindro de tamaño adecuado para permitir el movimiento normal de cabeza y patas. Para una rata de 400-500 gramos, el diámetro del cilindro es aproximadamente 8 cm. El torso bajo y los miembros posteriores son restringidos con un material no adhesivo (vetrap).Una pieza adicional de vetrap con un agujero en él, para el paso del glande, es unido sobre el animal para mantener la bolsa del prepucio en una posición retraída.Se observarán las respuestas del pene, en los típicos términos de los test de reflejo genital *ex copula*. Típicamente, una serie de erecciones de pene ocurriran espontaneamente en pocos minutos, tras la retracción de la bolsa. Los tipos de respuestas normales de erección reflexogenica incluyen elongación, congestion, erección y flexión. Una elongación se define como una extensión del cuerpo del pene. Una congestión es la dilatación de las glándulas del pene. Una erección se define como una erección intensa donde el margen distal de las glándulas del pene momentáneamente sobresale para formar una copa. Un flip es una dorsiflexión del cuerpo del pene.

La vaselina y o los vehículos de evaluaciones son conducidos para determinar cómo y si un animal responderá. Algunos animales tardan hasta la primera respuesta mientras que otros no responden del todo. El marco del tiempo del test es de 15 minutos después de la primera respuesta.

Después de un mínimo de 1 día entre evaluaciones, a los mismos animales se les administra el compuesto del test a 20 mg/kg y se evalúan los reflejos del pene. Todas las evaluaciones son registradas en video y anotadas más tarde. Los datos se recolectan y analizan utilizando dos pares de colas de t-tests para comparar la baselina y/o las evaluaciones de vehículo para las evaluaciones tratadas con medicamentos para animales individuales. Grupos de un mínimo de 4 animales son utilizados para reducir la variabilidad.

Los controles de referencia positiva se incluyen en cada estudio para asegurar la validez del estudio. Controles de referencia positiva se incluyen en cada estudio para asegurar su validez. Los animales pueden ser dosificados por una variedad de vías de administración dependiendo de la naturaleza del estudio que es desarrollado. Las rutas de administración incluyen la intravenosa (IV), intraperitoneal (IP), subcutanea (SC) e intracerebral ventricular (ICV).

E. Modelos de Disfunción sexual femenina

Los ensayos relevantes de la receptividad sexual femenina en roedores incluyen los modelos de comportamiento de lordosis y observaciones directa de la actividad copulatoria. Hay también un modelo de reflejo uretrogenital en ratas anestesiadas espinalmente para la medida del orgasmo tanto en ratas macho como hembras. Estos y otros modelos establecidos de diafunción sexual femenina son descritos en McKenna KE et al, A Model For The Study of Sexual Function In Anesthetized Male Y Female Rats,

Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol 30): R1276-R1285, 1991; McKenna KE et al, Modulation By Peripheral Serotonin of The Threshold For Sexual Reflexes In Female Rats, Pharm. Bioch. Behav., 40:151-156, 1991; y Takahashi LK et al, Dual Estradiol Action In The Diencephalon Y The Regulation Of Sociosexual Behavior In Female Golden Hamsters, Brain Res., 359:194-207, 1985.

Los ejemplos representativos de la presente invención fueron testeados y encontrados para la unión del receptor de melanocortina-4. Generalmente se encontró que estos compuestos tienen valores de IC_{50} menores que 10 μM. Los compuestos representativos de la presente invención también fueron testeados en el ensayo funcional y se encontró generalmente que activan el receptor de melanocortina-4 con valores de EC_{50} menores que 5 μM.

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Una materialización específica de una composición oral, se formula 5 mg del EJEMPLO 1 con suficiente lactosa finamente dividida para dar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de talla O.

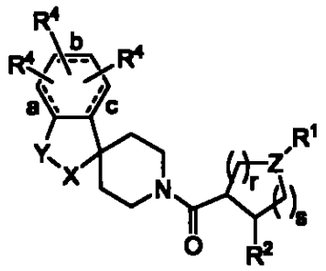
Como otra materialización específica de una composición oral de un compuesto de la presente invención, se formula 2.5 mg del EJEMPLO 57 con suficiente lactosa finamente dividida para dar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de talla O.

Mientras la invención ha sido descrita y se ilustra en referencia ciertas materializaciones preferidas de ellas, los expertos en la materia apreciarán varios cambios, modificaciones y sustituciones que se pueden llevar a cabo sin separarse del espíritu y ámbito de la invención. Por ejemplo, otras dois efectivas diferentes a la dosis preferida descrita aquí puede ser aplicada como consecuencia de las variaciones en la respuesta de un mamífero que es tratado por desórdenes oseos causados por la resorción, o para otras indicaciones de los compuestos de la invención indicados arriba. Igualmente, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo a y dependiendo de la actividad particular del compuesto seleccionado o de los transportadores farmacéuticos utilizados, así como del tipo de formulación y del modo de administración utilizado, y de las diferencias o variaciones esperadas en los resultados que se contemplan de acuerdo con los objetos y las prácticas de la presente invención. Se pretende, por ello, que la invención esté limitada sólo por el ámbito de las reivindicaciones siguientes y tales reivindicaciones se interpretan tan ampliamente como es razonable.

-31

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o son todos dobles enlaces;

X e Y tomados juntos forman –$C(R^6)$=$C(R^6)$-, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro se selecciona del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C{=}N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es $N(R^9)$ y el otro se selecciona del grupo consistente en

(3) $C(R^6)_2$,

(4) $N(R^9)$,

(5) C(O),

(6) $C{=}N(R^6)$

(7) Oxígeno,

(8) azufre,

(9) S(O), y

(10) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro se selecciona del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) C=N(R^6)

(5) oxígeno, y

(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) C(R^1), y

(3) N;

R^1 se selecciona del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) amidino,

(3) -$(CH_2)_n$-NR^7R^8,

(4) Alquiliminoil C_{1-4},

(5) alquil C_{1-10},

(6) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(7) fenil-$(CH_2)_n$-,

(8) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(9) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados de R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados de R^3 y oxo;

R^2 está seleccionado del grupo consistente en

(1) fenil,

(2) naftil, y

(3) heteroaril,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3;

cada R^3 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},

(2) fenil-$(CH_2)_n$-,

(3) naftil-$(CH_2)_n$-,

(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$
(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

Donde el fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^4 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{=}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y C_{1-4} alcoxi, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, C_{1-4} alquil, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo al cual ellos van unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -N$alquil$C$_{1-4}$;

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,

(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,

(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,

(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(16) -$(CH_2)_nCN$,

(17) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) -$(CH_2)_n$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_n$-S(O)$_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}$S(O)$_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con de uno a dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7- miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) amidino,

(3) Alquiliminoil C1-4,

(4) C_{1-10} alquil,

(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(6) fenil-$(CH_2)_n$-,

(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_n$C(O)R^5,

(9) -$(CH_2)_n$C(O)OR^5,

(10) -$(CH_2)_n$C(OH)R^5,

(11) -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-N$(R^5)_2$,

(12) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$,
(13) $-(CH_2)_m-OR^5$,
(14) $-(CH_2)_m-OC(O)R^5$,
(15) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
(16) $-(CH_2)_mCN$,
(17) $-(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) $-(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) $-(CH_2)_m-S-R^5$,
(26) $-(CH_2)_n-S(O)-R^5$, y
(27) $-(CH_2)_n-S(O)_2-R^5$, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2-C_{1-8}$ alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde alguno de los metilenos (CH_2) en R^9 están insustituidos o sustituidos con de uno a dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2;
s es 1 ó 2;
n es 0, 1, 2, ó 3;
m es 1, 2, ó 3; y
p es 0, 1, ó 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^1 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-6}, cicloalquil $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$, fenil $-(CH_2)_{0-1}-$, y $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$, donde el fenil está insustituido o sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están opcionalmente sustituidos con de uno a

288

tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^2 es fenil o tienil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde R^2 es fenil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

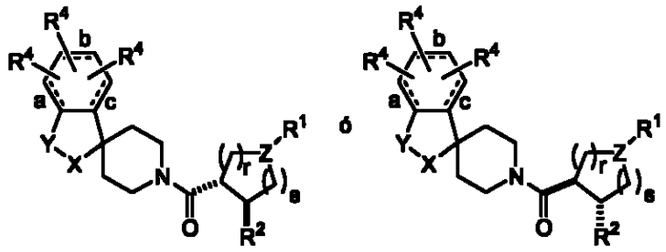
5. El compuesto de la reivindicación 4 donde X e Y son independientemente seleccionados del grupo consistente en $C(R^6)_2$, $N(R^9)$, y C(O), o X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

6. El compuesto de la reivindicación 5 donde R^4 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-6}, halógeno, OR^5, $-(CH_2)_nN(R^5)_2$, $-(CH_2)_nC{\equiv}N$, $-(CH_2)_nNR^5SO_2R^5$, $-(CH_2)_nN(S(O)_2R^5)_2$, y $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$, donde el alquil y el (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

7. El compuesto de la reivindicación 5 donde Z es CH.

8. El compuesto de la reivindicación 6 donde Z es N.

9. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula estructural IIa o IIb de la configuración estereoquímica relativa *trans* indicada:



(IIa) ó (IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ella; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o son todos dobles enlaces;

X e Y tomados juntos forman –C(R^6)=C(R^6)-, o

uno de X e Y es C(R^6)$_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) C(R^6)$_2$,

(2) N(R^6),

(3) C(O),

(4) C=N(R^6)

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) S(O)$_2$,

O uno de X e Y es N(R^9) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) C(R^6)$_2$,

(2) N(R^9),

(3) C(O),

(4) C=N(R^6)

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) S(O)$_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) C(R^6)$_2$,

(2) N(R^6),

(3) C(O),

(4) C=N(R^6)

(5) oxígeno, y

(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, y

(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, amidino, alquiliminoil C1-4, alquil C_{1-6}, cicloalquil C_{5-6}, fenil $-(CH_2)_{0-1}$, heteroaril $-(CH_2)_{0-1}$, y $-(CH_2)_{0-1}-NR^7R^8$; donde fenil y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo;

R^2 es fenil o tienil opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},

(2) fenil-$(CH_2)_n$-,

(3) naftil-$(CH_2)_n$-,

(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(7) halógeno,

(8) OR^5,

(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,

(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,

(12) NO_2,

(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$

(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,

(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,

(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,

(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,

(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,

(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,

(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) son tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están unidos para formar un grupo ciclopropilo;
cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,

(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,

(24) -$(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,

(25) -$(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,

(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,

(27) CF_3,

(28) CH_2CF_3,

(29) OCF_3, y

(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH_2) es tomado junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-8},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_nCN$,
(17) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) -$(CH_2)_n$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y
(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquiera de los metilenos (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}, o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los cuales ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) alquiliminoil C1-4,
(4) C_{1-10} alquil,

(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(6) fenil-$(CH_2)_n$-,

(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

(8) -$(CH_2)_n$$C(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_n$$C(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_n$$C(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_n$$C(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(12) -$(CH_2)_n$$C(O)(CH_2)_n$-$NR^7R^8$,

(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,

(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,

(15) -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,

(16) -$(CH_2)_m$CN,

(17) -$(CH_2)_m$$N(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_m$$N(R^5)C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_m$$N(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_m$$N(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_m$$N(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_m$$N(R^5)C(O)(CH_2)_n$$N(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_m$$N(R^5)$-S(O)-$C_{1-8}$,

(24) alquil-$(CH_2)_m$$N(R^5)$-$S(O)_2$-$C_{1-8}$,

(25) -$(CH_2)_m$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde algún metileno (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2;

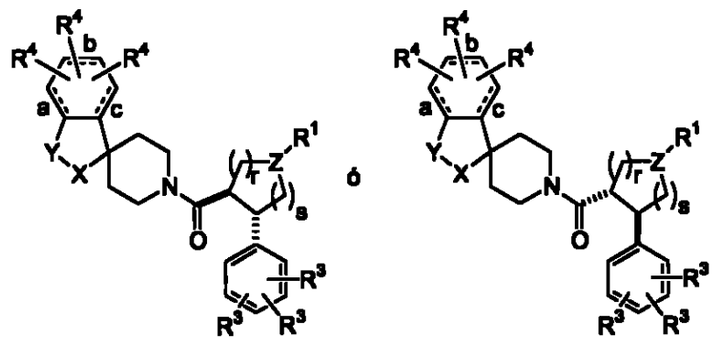
s es 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, ó 3;

m es 1, 2, ó 3; y

p es 0, 1, ó 2.

10. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula estructural IIIa o IIIb de la configuración estereoquímica relativa *trans* indicada :



(IIIa) (IIIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o todos enlaces dobles;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxígeno,
(6) azufre,
(7) S(O), y
(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es N(R^9) y el otro es seleccionado del grupo consistente en
(1) $C(R^6)_2$,
(2) N(R^9),
(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxígeno,
(6) azufre,
(7) S(O), y
(8) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en
(1) $C(R^6)_2$,
(2) N(R^6),
(3) C(O),
(4) C=N(R^6)
(5) oxígeno, y
(6) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en
(1) CH,
(2) C(R^1), y
(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquil C_{1-4}, fenil-$(CH_2)_{0-1}$-, y -$(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en
(1) alquil C_{1-6},
(2) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(3) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(4) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(6) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},

(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_{0-1}-N(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_{0-1}-C\equiv N$,
(11) $-(CH_2)_{0-1}-CO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5S(O)_{1-2}R^5$,
(14) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{0-2}R^5$,
(16) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)-$,
(21) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(4) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{3-7}$,

(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_{0-1}-N(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_{0-1}-C{\equiv}N$,
(12) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_{0-1}-OC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5S(O)_{1-2}-R^5$,
(16) $-(CH_2)_{0-1}-N(S(O)_{1-2}-R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{1-2}-N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_{0-1}-S(O)_{0-2}-R^5$,
(19) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_{0-1}-NR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}-NR^5C(O)-$,
(24) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_{0-1}-C(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_{0-1}-C(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropil;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}-C_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}-$,

(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-, y

(8) bicicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7};

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, y donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un anillo de 4- a 8-miembros mono- o bicíclico que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},

(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,

(8) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)R^5$,

(9) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)OR^5$,

(10) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(OH)R^5$,

(11) -$(CH_2)_{0-1}$-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)_2$,

(12) -$(CH_2)_{0-1}C(O)(CH_2)_{0-1}$-$NR^7R^8$,

(13) -$(CH_2)_{0-1}$-OR^5,

(14) -$(CH_2)_{0-1}$-$OC(O)R^5$,

(15) -$(CH_2)_{0-1}$-O-$(CH_2)_{1-2}$-$N(R^5)_2$,

(16) -$(CH_2)_{0-1}$-CN,

(17) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)_2$,

(18) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)R^5$,

(19) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(C(O)R^5)_2$,

(20) -$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)C(O)OR^5$,

(21) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(C(O)OR^5)_2$,

(22) -$(CH_2)_{0-1}$-$N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_{0-3}$-$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) -$(CH_2)_{0-1}$-S-R^5,

(26) -$(CH_2)_{0-1}$-S(O)-R^5, y

(27) -$(CH_2)_{0-1}$-S(O)$_2$-R^5,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metilen(CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil, o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) amidino,
(3) alquiliminoil C1-4,
(4) alquil C_{1-10},
(5) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(6) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(7) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-, y
(8) heteroaril-(CH_2)0-1-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde el alquil y el cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionado entre R^3 y oxo;

cada R^9 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{3-7},
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_{0-1}$-C_{2-7},
(5) fenil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(6) naftil-$(CH_2)_{0-1}$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_{0-1}$-,
(8) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)R^5,
(9) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)OR^5,
(10) -$(CH_2)_{0-1}$-C(OH)R^5,
(11) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)$(CH_2)_{0-1}$-N$(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_{0-1}$-C(O)$(CH_2)_{0-1}$-NR^7R^8,

(13) $-(CH_2)_{1-3}-OR^5$,

(14) $-(CH_2)_{1-3}-OC(O)R^5$,

(15) $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-2}-N(R^5)_2$,

(16) $-(CH_2)_{1-3}-CN$,

(17) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)_2$,

(18) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)R^5$,

(19) $-(CH_2)_{1-3}-N(C(O)R^5)_2$,

(20) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)OR^5$,

(21) $-(CH_2)_{1-3}-N(C(O)OR^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5)C(O)(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_{1-3}$–$N(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_{1-3}$ -$N(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) $-(CH_2)_{1-3}-S-R^5$,

(26) $-(CH_2)_{0-1}$ -S(O)-R^5, y

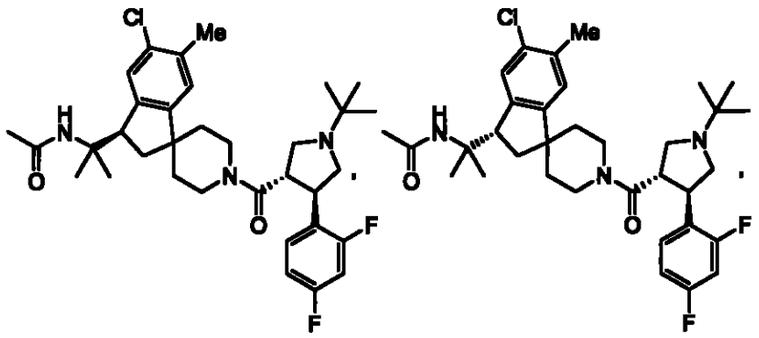
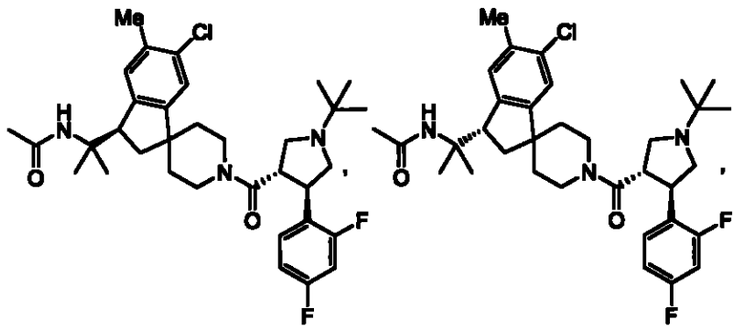
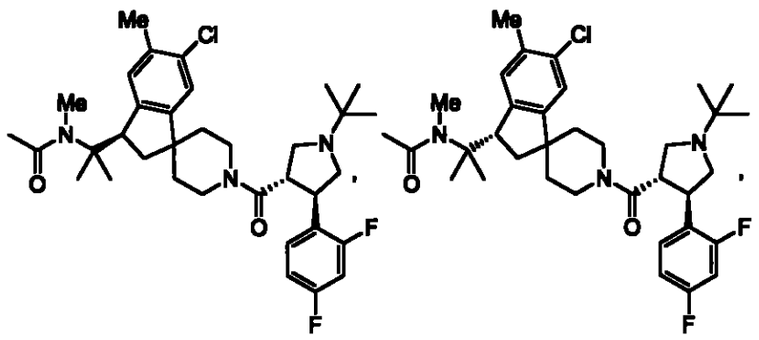
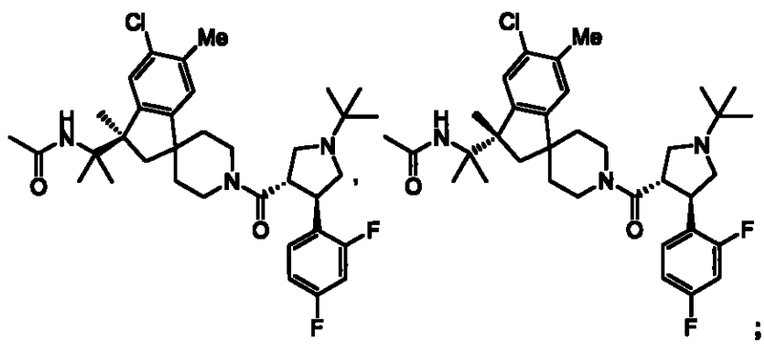
(27) $-(CH_2)_{0-1}$ -$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metilene (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

r es 1 ó 2; y

s es 1 ó 2.

11. El compuesto de la reivindicación 10 seleccionado del grupo consistente en:

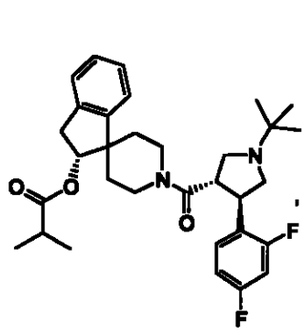
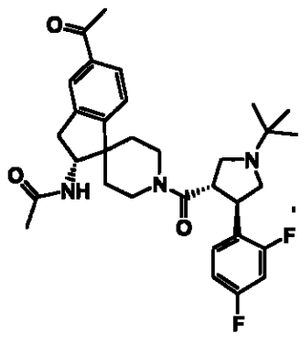
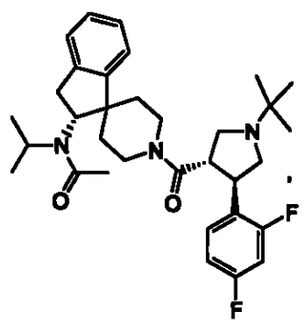
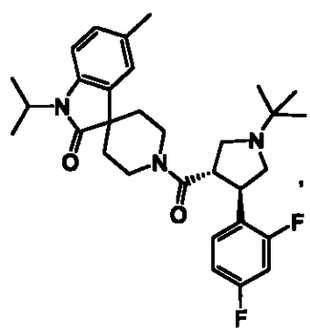
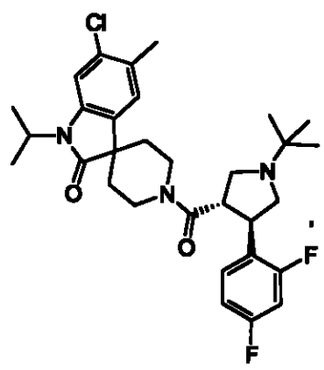
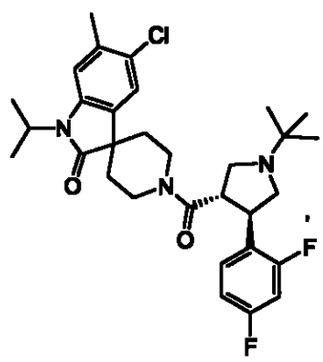





;

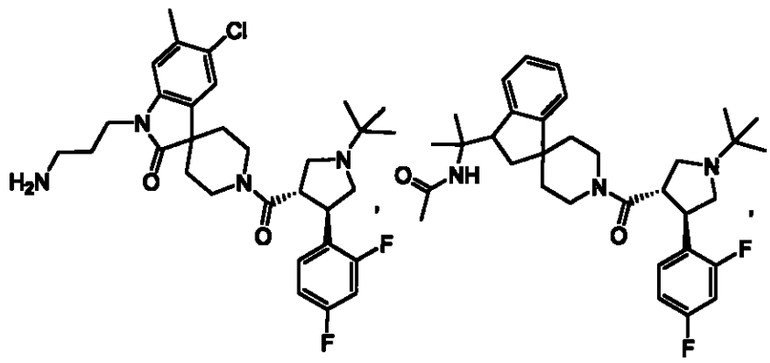
o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

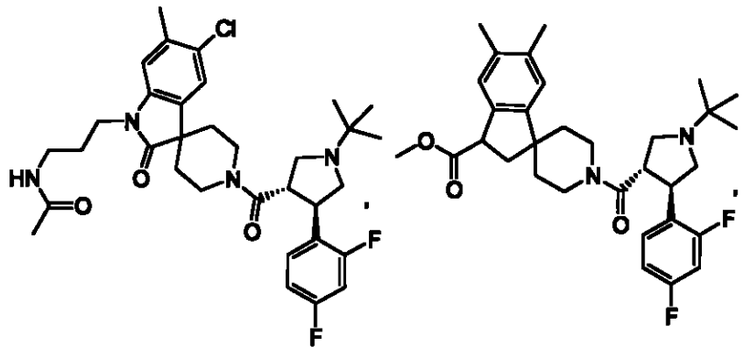
353

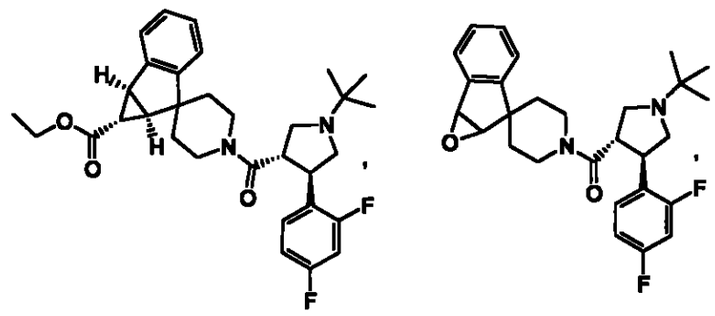
12. El compuesto de la reivindicación Claim 10 seleccionado del grupo consistente en:

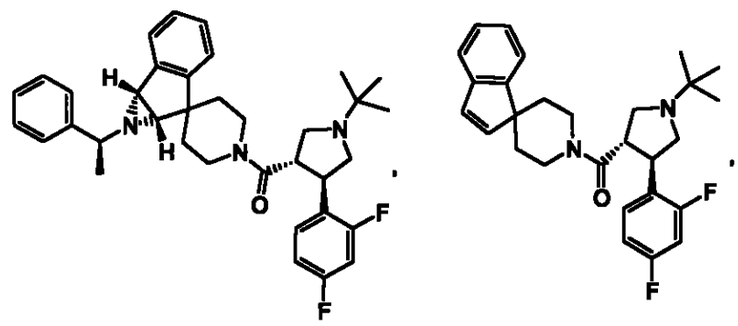







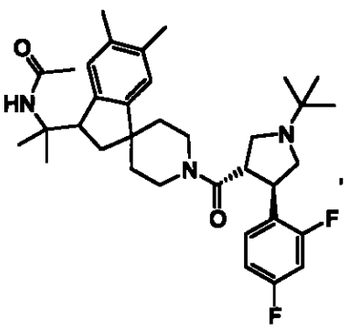
5

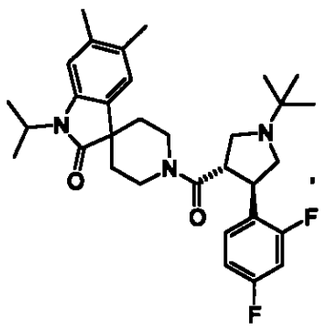


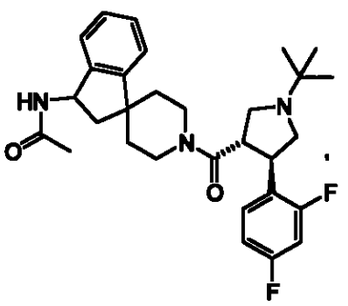


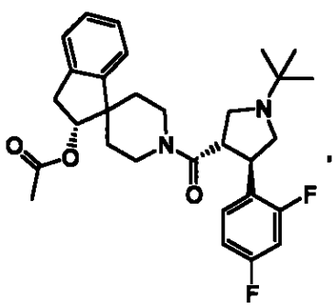


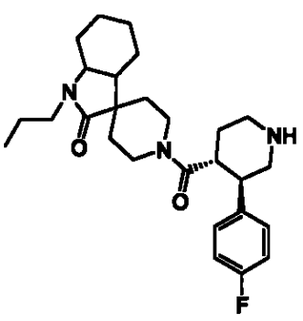


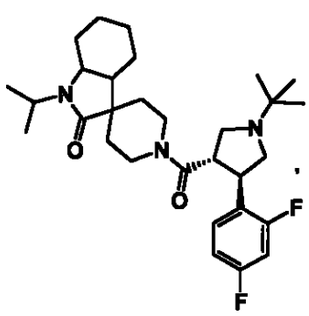


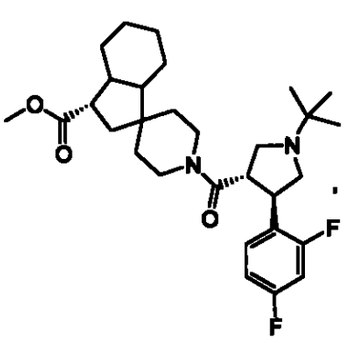


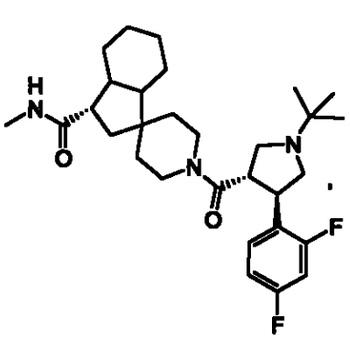


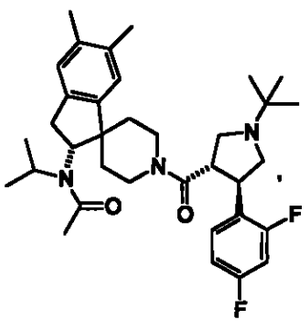


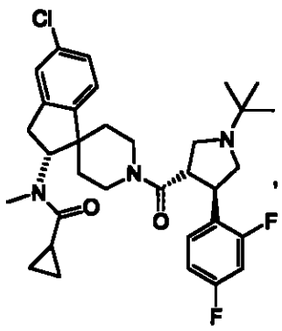


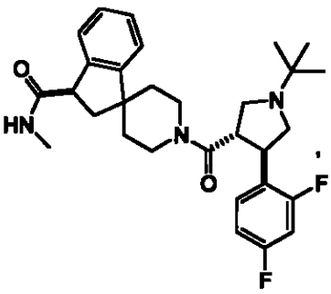


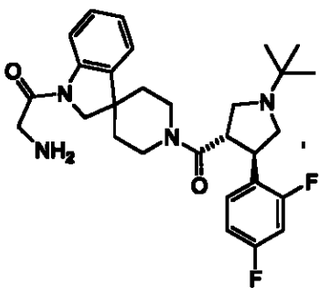


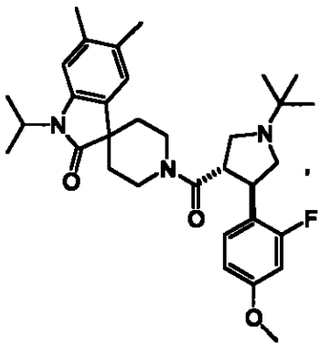


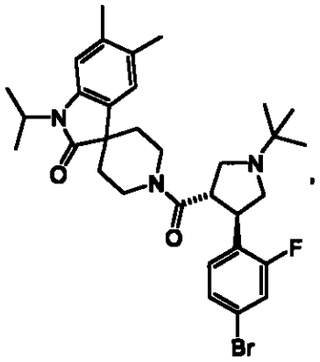


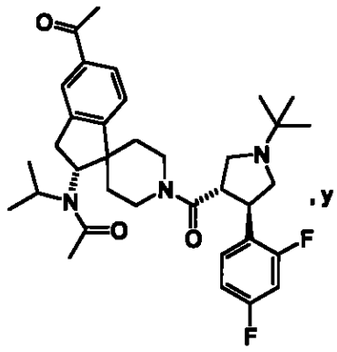


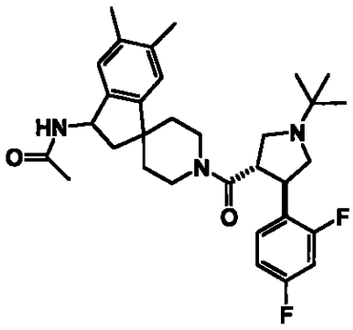






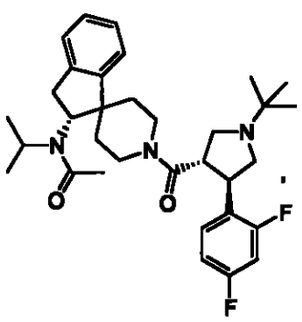


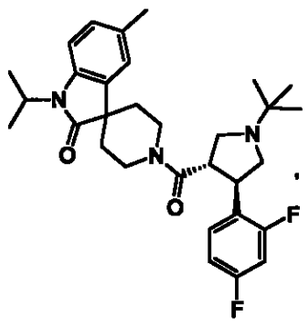

, y

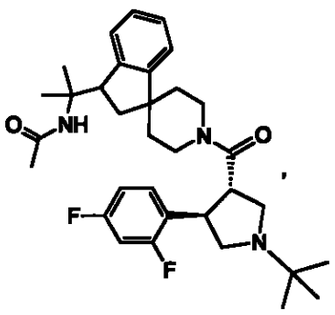

;

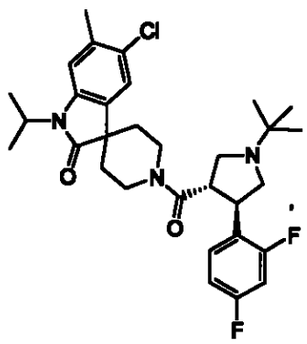
o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

13. El compuesto de la reivindicación 12 el cual se selecciona del grupo consistente en:

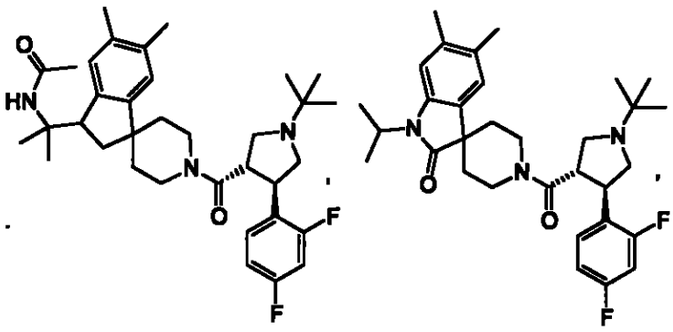

,

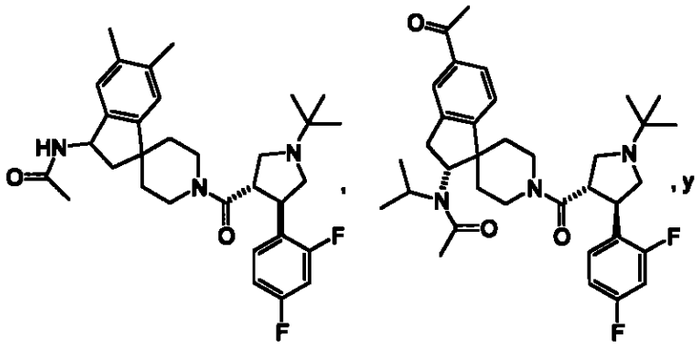

,

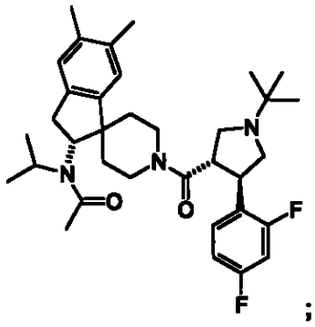

,


,

308

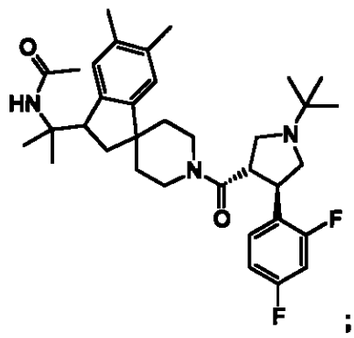






o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

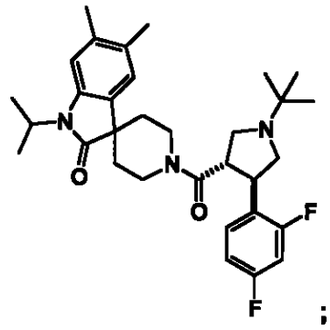
14. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

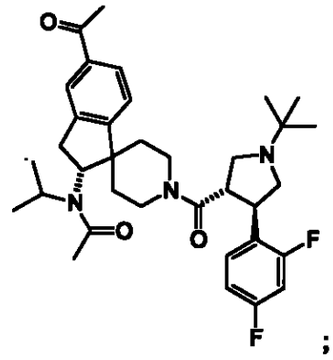
15. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

16. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:

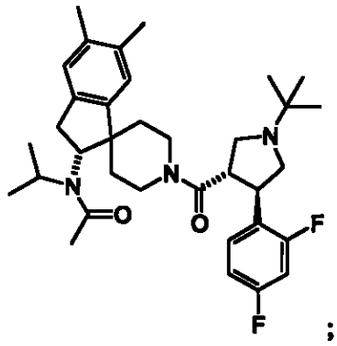


;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

17. El compuesto de la reivindicación 13 el cual es:

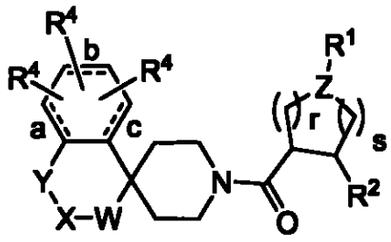
310



;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

18. Un compuesto de fórmula estructural VI:



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; donde

a, b y c son todos enlaces sencillos o todos enlaces dobles;

W es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) C(O),

(2) $N(R^{10})$, y

(3) $C(R^{10})_2$;

X e Y tomados juntos forman $-C(R^6)=C(R^6)-$, o

uno de X e Y es $C(R^6)_2$ y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) C(O),

(4) $C=N(R^6)$

(5) oxígeno,

(6) azufre,

(7) S(O), y

(8) $S(O)_2$.

311

o uno de X e Y es N(R^9) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) C(O),

(3) $C{=}N(R^6)$

(4) S(O), y

(5) $S(O)_2$,

o uno de X e Y es C(O) y el otro es seleccionado del grupo consistente en

(1) $C(R^6)_2$,

(2) $N(R^6)$,

(3) oxígeno, y

(4) azufre;

Z es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) CH,

(2) $C(R^1)$, y

(3) N;

R^1 es seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) $-(CH_2)_n-NR^7R^8$,

(3) amidino,

(4) Alquiliminoil C1-4,

(5) alquil C_{1-10},

(6) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(7) fenil-$(CH_2)_n$-,

(8) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(9) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

R^2 es seleccionado del grupo consistente en

(1) fenil,

(2) naftil, y

(3) heteroaril,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3;

cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) alquil C_{1-6},
(2) fenil-$(CH_2)_n$-,
(3) naftil-$(CH_2)_n$-,
(4) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(5) heterocicloalquil-$(CH_2)_n$-,
(6) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(7) halógeno,
(8) OR^5,
(9) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(10) $-(CH_2)_nC{\equiv}N$,
(11) $-(CH_2)_nCO_2R^5$,
(12) NO_2,
(13) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$
(14) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(15) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(20) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(21) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(22) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(23) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(24) CF_3,
(25) CH_2CF_3,
(26) OCF_3, y
(27) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y C_{1-4} alcoxi, o donde dos sustituyentes cuando son tomados en el mismo grupo metileno (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos para formar un grupo ciclopropilo;

cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-8},
(3) fenil-$(CH_2)_n$-,
(4) naftil-$(CH_2)_n$-,
(5) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(6) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(7) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(8) halógeno,
(9) OR^5,
(10) $-(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(11) $-(CH_2)_nC{=}N$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(13) $-(CH_2)_nOC(O)R^5$,
(14) NO_2,
(15) $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$,
(16) $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$,
(17) $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$,
(18) $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$,
(19) $-(CH_2)_nNR^5C(O)N(R^5)_2$,
(20) $-(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(21) $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$,
(22) $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$,
(23) heteroaril-$(CH_2)_nNR^5C(O)$-,
(24) $-(CH_2)_nC(O)NR^5N(R^5)_2$,
(25) $-(CH_2)_nC(O)NR^5NR^5C(O)R^5$,
(26) $O(CH_2)_nC(O)N(R^5)_2$,
(27) CF_3,
(28) CH_2CF_3,
(29) OCF_3, y
(30) OCH_2CF_3;

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, y donde alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, y (CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, alquil C_{1-4}, trifluorometil, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos sustituyentes cuando se toman en el mismo grupo (CH_2) junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un grupo ciclopropilo;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-8},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-, y
(8) bicicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$;

donde alquil, fenil, heteroaril, heterocicloalquil, naftil, cicloalquil, bicicloalquil y(CH_2) están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, alquil C_{1-4}, hidroxi, y alcoxi C_{1-4}, o donde dos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 4- a 8-miembros que opcionalmente contienen un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y -Nalquil C_{1-4};

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil C_{1-6},
(3) cicloalquil-$(CH_2)_nC_{3-7}$,
(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_nC_{2-7}$,
(5) fenil-$(CH_2)_n$-,
(6) naftil-$(CH_2)_n$-,
(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_n$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_n$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_nCN$,
(17) -$(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_nN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_nN(R^5)C(O)OR^5$,

(21) $-(CH_2)_nN(C(O)OR^5)_2$,

(22) $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,

(23) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},

(24) alquil-$(CH_2)_nN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},

(25) $-(CH_2)_n$-S-R^5,

(26) $-(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y

(27) $-(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^6 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y alquil C_{1-4}; o donde dos grupos R^6 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^7 y R^8 está independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) amidino,

(3) Alquiliminoil C1-4,

(4) alquil C_{1-10},

(5) cicloalquil-$(CH_2)_n$-C_{3-7},

(6) fenil-$(CH_2)_n$-,

(7) naftil-$(CH_2)_n$-, y

(8) heteroaril-$(CH_2)_n$-,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil y cicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^9 es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,

(2) alquil C_{1-6},

(3) cicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{3-7}$,

(4) heterocicloalquil-$(CH_2)_n$$C_{2-7}$,

(5) fenil-$(CH_2)_n$-,

(6) naftil-$(CH_2)_n$-,

(7) heteroaril-$(CH_2)_n$-,
(8) -$(CH_2)_nC(O)R^5$,
(9) -$(CH_2)_nC(O)OR^5$,
(10) -$(CH_2)_nC(OH)R^5$,
(11) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(12) -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-NR^7R^8,
(13) -$(CH_2)_m$-OR^5,
(14) -$(CH_2)_m$-$OC(O)R^5$,
(15) -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-$N(R^5)_2$,
(16) -$(CH_2)_m$CN,
(17) -$(CH_2)_mN(R^5)_2$,
(18) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)R^5$,
(19) -$(CH_2)_mN(C(O)R^5)_2$,
(20) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)OR^5$,
(21) -$(CH_2)_mN(C(O)OR^5)_2$,
(22) -$(CH_2)_mN(R^5)C(O)(CH_2)_nN(R^5)_2$,
(23) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-S(O)-C_{1-8},
(24) alquil-$(CH_2)_mN(R^5)$-$S(O)_2$-C_{1-8},
(25) -$(CH_2)_m$-S-R^5,
(26) -$(CH_2)_n$-S(O)-R^5, y
(27) -$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-R^5, $(CH_2)_{0-1}S(O)_2$-C_{1-8} alquil,

donde fenil, naftil, y heteroaril están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3, y donde alquil, cicloalquil y heterocicloalquil están insustituidos o sustituidos con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo, y donde cualquier metileno (CH_2) en R^9 está insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, y C_{1-4} alquil; o donde dos grupos R^9 junto con los átomos a los que ellos están unidos forman un anillo monocíclico de 3- a 7-miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, y N, donde el anillo monocíclico está insustituido o sustituido en el carbono o nitrógeno con de uno a tres grupos independientemente seleccionados entre R^3 y oxo;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo consistente en

(1) hidrógeno,
(2) alquil-C_{1-6},
(3) alquil-C(O)-C_{1-6}, y
(4) alquil-$S(O)_2$-C_{1-6};

r es 1 ó 2;
s es 1 ó 2;
n es 0, 1, 2, ó 3;
m es 1, 2, ó 3; y
p es 0, 1, ó 2.

19. Un método para el tratamiento o prevención de desórdenes, enfermedades o condiciones responsables de la activación del receptor de la melanocortina-4 receptor en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

20. Un método para el tratamiento o prevención de la obesidad en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

21. Un método para el tratamiento o prevención de un desorden relacionado con la obesidad seleccionado del grupo consistente en sobrealimentación, atracones, y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma insulina, resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de pecho, prostata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculo biliar, enfermedad del corazón, ritmos de corazón anormales y arritmias, infarto de miocardio, fallo de corazón congestiva, enfermedades coronarias, muerte súbita, ataque de corazón, enfermedad de ovario policísticom, craniofaringioma, el síndrome Prader-Willi, el síndrome Frohlich, sujetos con GH deficiente, variante normal de estatura baja, síndrome Turner, síndrome metabólico, síndrome de la resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, infertilidad, hipogonadismo, hirsutismo, reflujo gastro-esofageal relacionado con la obesidad, síndrome Pickwickian, desórdenes cardiovasculares, inflamación, inflamación de la vasculatura sistémica, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricoaemia, dolor de la espalda baja, enfermedades vesiculares, gota, cáncer de riñón, hipertrofia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda, en un mamífero con necesidad de ello el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

22. Un método para el tratamiento o prevención de la diabetes mellitus en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

23. Un método para el tratamiento o prevención de la disfunción sexual masculina o femenina en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

24. Un método para el tratamiento o prevención de la disfunción eréctil en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

25. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 que además comprende un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en un sensibilizador a la insulina, un mimético de la insulina, una sulfoniluream un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un agente serotonérgico, un agonista β3-adrenoreceptor, un antagonista del neuropéptido Y1, un antagonista del neuropéptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreática, un antagonista o agonista inverso de un receptor cannabinoide CB_1, un antagonista del receptor de la hormona de concentración de melanina(en ingles melanin-concentrating hormone MCH), un agonista de receptor de bombesina subtipo 3, y un antagonista del receptor ghrelin.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 que además comprende un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en un inhibidor fosfodiesterasa GMP cíclico selectivo tipo V, un antagonista del receptor α_2-adrenergico, y un agente dopaminargico.

28. Un método para el tratamiento de la disfunción eréctil en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 25.

29. Un método para el tratamiento de la disfunción eréctil en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor fosfodiesterasa GMP-cíclico selectivo tipo V, un antagonista de receptor α_2-adrenérgico, o un agente dopaminargico.

30. Un método para el tratamiento de la diabetes en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 25.

31. Un método para el tratamiento de la obesidad en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 25.

32. Un método para el tratamiento de la diabetes o de la obesidad en un mamífero con necesidad de ello que comprende la administación a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un sensibilizador a la insulina, un mimético de la insulina, una sulfoniluream un inhibidor de la α-glucosidasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un agente serotonérgico, un agonista β3-adrenoreceptor, un antagonista del neuropéptido Y1, un antagonista del neuropéptido Y5, un inhibidor de la lipasa pancreática, un antagonista o agonista inverso de un receptor cannabinoide CB_1, un antagonista del receptor de la hormona de concentración de melanina(en ingles melanin-concentrating hormone MCH), un agonista de receptor de bombesina subtipo 3, y un antagonista del receptor ghrelin.

33. El compuesto de la Reivindicación 12 donde la sal farmaceuticamente aceptable de ella es sal de clorhidrato.

34. El compuesto de la Reivindicación 12 donde la sal farmaceuticamente aceptable de ella es sal de ácido trifluoroacético.

35. El uso de un compuesto de acuerdo to la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento or prevención de la a disease mediated by the melanocortina-4 receptor in a human subject con necesidad de ello.

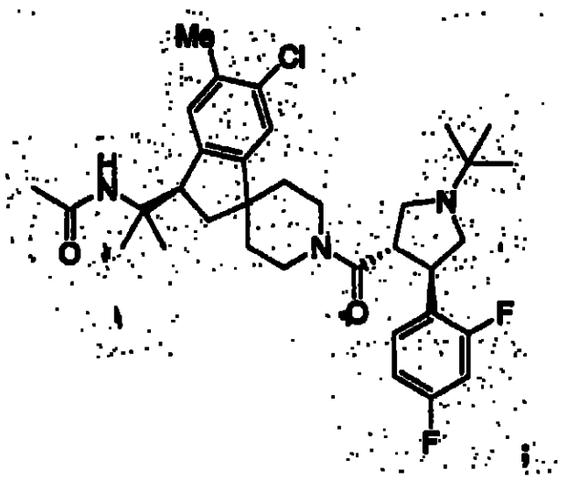
36. El uso de acuerdo con la Reivindicación 35 donde la enfermedad mediada por el receptor de melanocortina-4 se selecciona del grupo consistente en obesidad, diabetes, disfunción sexual masculina y disfunción sexual femenina.

37. El uso de acuerdo con la Reivindicación 36, donde la disfunción sexual masculina es disfunción eréctil masculina.

320

38. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento o prevención de un desorden relacionado con la obesidad seleccionado del grupo consistente en sobrealimentación, atracones, y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma insulina, resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de pecho, prostata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculo biliar, enfermedad del corazón, ritmos de corazón anormales y arritmias, infarto de miocardio, fallo de corazón congestiva, enfermedades coronarias, muerte súbita, ataque de corazón, enfermedad de ovario policísticom, craniofaringioma, el síndrome Prader-Willi, el síndrome Frohlich, sujetos con GH deficiente, variante normal de estatura baja, síndrome Turner, síndrome metabólico, síndrome de la resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, infertilidad, hipogonadismo, hirsutismo, reflujo gastro-esofageal relacionado con la obesidad, síndrome Pickwickian, desórdenes cardiovasculares, inflamación, inflamación de la vasculatura sistémica, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricoaemia, dolor de la espalda baja, enfermedades vesiculares, gota, cáncer de riñón, hipertrofia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda.

39. El compuesto de la reivindicación 11 el cual es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. El compuesto de la reivindicación 39 en donde la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la sal clorhidrato.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05899390 00000000 Folios: 325
Fecha (AMD): 2005-09-30 17:12:51
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

826
321

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- Descripción de la invención [x]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Sept 30 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

397
322

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO., INC.

REFERENCIA	Radicación No.	5 99390
	Solicitud internacional	US2004/009751
	Fecha inicio fase nacional	04/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11098

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Commidad 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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la 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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 NOV 2005
adpal