OF.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-122256

54. **TÍTULO** COMPUESTOS ESPECIFICOS AL RECEPTOR DE MELANOCORTINA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/495

71. **SOLICITANTE** PALATIN TECHNOLOGIES, INC.

DOMICILIO Cranbury, New Jersey, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

55

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122256 00000000 Folios: 466
Fecha (AMD): 2005-12-01 17:33:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NAC1 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 01-Dic-2005

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **PALATIN TECHNOLOGIES, INC** sociedad constituida y existente bajo las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: Cedar Brook Corporate Center
4-C Cedar Brook Drive
Cranbury, New Jersey 08512
Estados Unidos de América

Domicilio: Cranbury, New Jersey
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Shubh D. SHARMA**
6 Petty Road
Cranbury, New Jersey 08512
Estados Unidos de América

2. **Yi-Qun SHI**
18 Aldrich Street
East Brunswick, New Jersey 08816
Estados Unidos de América

3. **Zhijun WU**
71 Marion Drive
Plainsboro, New Jersey 08536
Estados Unidos de América

4. **Ramesh RAJPUROHIT**
54 Nostrand Road
Hillsboro New Jersey 08844
Estados Unidos de América

5. **Annette M. SHADIACK**
11 Leahy Court
Somerset, New Jersey 08873
Estados Unidos de América

6. **Papireddy PURMA**
6-07 Fox Run Drive
Plainsboro, New Jersey 08536
Estados Unidos de América

7. **Kevin D. BURRIS**
107 Glenwood Drive
Washington Crossing, Pennsylvania 18977
Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/013803 Fecha: 3 de mayo de 2004
Publicación Internacional No. WO 2004/098602 A1 Fecha: 18 de noviembre de 2004

6 Título (54)

COMPUESTOS ESPECIFICOS AL RECEPTOR DE MELANOCORTINA

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/495; 31/496; C07D241/04; 241/08; 403/04

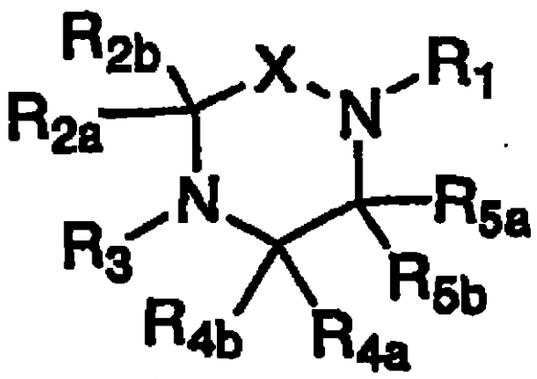
8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	1 de mayo de 2003	60/467.442
	US	19 de febrero de 2004	60/546.393
	US	30 de abril de 2004	10/837.519

9 **Comprobante de pago No.:** 05-87.658 **Fecha:** 15 de noviembre de 2005

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 443.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/098602 **A1**
   Descripción:
   Páginas 139 en el idioma original
   Páginas 173 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 31
   Figuras: Número (s) 4
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
4. ☒ Extracto de publicación.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS
VAN ANEXADAS A ESTA SOLICITUD

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/098602 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/495, 31/496, C07D 241/04, 241/08, 403/04

(21) International Application Number: PCT/US2004/013803

(22) International Filing Date: 3 May 2004 (03.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/467,442	1 May 2003 (01.05.2003)	US
60/546,393	19 February 2004 (19.02.2004)	US
10/837,519	30 April 2004 (30.04.2004)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PALATIN TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; Cedar Brook Corporate Center, 4-C Cedar Brook Drive, Cranbury, NJ 08512 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): SHARMA, Shubh, D. [US/US]; 6 Patty Road, Cranbury, NJ 08512 (US). SHI, Yi-Qun [US/US]; 18 Aldrich Street, East Brunswick, NJ 08816 (US). WU, Zhijun [CN/US]; 71 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). RAJPUROHIT, Ramesh [IN/US]; 54 Nostrand Road, Hillsboro, NJ 08844 (US). SHADIACK, Annetta, M. [US/US]; 11 Leahy Court, Somerset, NJ 08873 (US). PURMA, Papireddy [IN/US]; 6-07 Fox Run Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). BURRIS, Kevin, D. [US/US]; 107 Glenwood Drive, Washington Crossing, PA 18977 (US).

(74) Agent: SLUSHER, Stephen, A.; Peacock, Myers & Adams, P.C., P.O. Box 26927, Albuquerque, NM 87125-6927 (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, 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) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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).

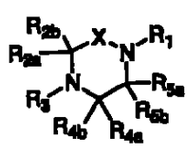
Declaration under Rule 4.17:
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

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*

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 2004/098602 A1

(54) Title: MELANOCORTIN RECEPTOR-SPECIFIC COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: A melanocortin receptor-specific compound of the general formula of structure (I): where X, R_1, R_{2a}, R_{2b}, R_3, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} and R_{5b} are as defined in the specification, which compound binds with high affinity to one or more melanocortin receptors and is optionally an agonist, an antagonist, an inverse agonist or an antagonist of an inverse agonist, and may be employed for treatment of one or melanocortin receptor-associated conditions or disorders, and methods for the use of the compounds of the invention.

Melanocortin Receptor-Specific Compounds

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention (Technical Field):

The present invention relates to tetra- and penta-substituted piperazine and piperazine-derivative ring compounds, the ring compounds optionally including one C=O or C=S member, that bind to one or more melanocortin receptors and are optionally agonists, antagonists, mixed agonist-antagonists or inverse agonists with respect to one or more melanocortin receptors, and use thereof for the treatment of metabolic, immune, infection-related and melanocortin receptor-mediated disorders.

Description of Related Art:

Note that the following discussion refers to a number of publications by author(s) and year of publication, and that due to recent publication dates certain publications are not to be considered as prior art vis-a-vis the present invention. Discussion of such publications herein is given for more complete background and is not to be construed as an admission that such publications are prior art for patentability determination purposes.

Piperazines are an important class of molecular templates that have been employed in the development of several drugs. However, in the prior art generally only mono- or di-substituted piperazine templates have been employed. In a few instances a tri-substituted piperazine has been employed, such as Indinavir (Merck), an HIV protease inhibitor drug that incorporates a tri-substituted piperazine.

Melanocortin Receptor-Specific Agents. A family of melanocortin receptor types and subtypes have been identified, including melanocortin 1 receptors (MC1-R) expressed on normal human melanocytes and melanoma cells, melanocortin 2 receptors (MC2-R) for adrenocorticotropin (ACTH) expressed in cells of the adrenal gland, melanocortin 3 and melanocortin 4 receptors (MC3-

R and MC4-R), expressed primarily in cells in the hypothalamus, mid-brain and brainstem, and melanocortin 5 receptors (MC5-R), expressed in a wide distribution of tissues.

In general, compounds specific for MC1-R are believed to be useful for treatment of melanoma. Compounds specific for MC3-R or MC4-R are believed to be useful in regulation of energy homeostasis, including use as agents for attenuating food intake and body weight gain, for use in treatment of anorexia and cachexia, for treatment of obesity, and treatment of other food intake and metabolism-related indications. Compounds specific for MC3-R and MC4-R, among other melanocortin receptors, can further be used as agents for treatment of sexual dysfunction, including male erectile dysfunction. Other clinical uses are being explored, such as use of MC4-R antagonists as anxiolytic or antidepressant drugs. Other melanocortin receptor-specific compounds, such as MCR-1 agonists, can be used as tanning agents to increase melanin production in the skin, acting as chemo-preventive agents against harmful effects of UV solar radiation. Compounds specific for MCR-1 and MCR-3 may further be useful in regulation of inflammatory processes. Compounds specific for MCR-5 may be used for treatment of acne and related skin disorders due to over stimulation of sebaceous gland. Compounds specific for MCR-4 and MCR-5 may be used for treatment of depression. Compounds specific for MCR-3 may find use as a therapeutic for treating salt-induced hypertension. In general, the melanocortin system is involved in diverse physiological functions, including energy balance, pigmentation, sexual function and inflammation.

The mechanism of action of compounds specific for MC3-R or MC4-R as agents for attenuating food intake and body weight gain has not been fully elucidated. While most reports suggest that MC4-R agonists may be employed for attenuating food intake and body weight gain, it is clear that agouti-related protein (AgRP), an endogenous inverse agonist, plays a critical role in the regulatory system. At least one group has suggested that a neutral antagonist of AgRP may produce agonist-like effects *in vivo*. (Adan, R.A.H. and Kas, M.J.H. Inverse agonist gains weight. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 24(6):315-321, 2003.) However, no such compounds have heretofore been described. Further, all or virtually all MC4-R agonists compounds reported for attenuating food intake or body weight gain in animal models have shown a "rebound" effect, with animals gaining weight equal to or, in most instances, exceeding controls on cessation of

administration of the compounds. There is thus a need for compounds which attenuate food intake or body weight gain without causing a rebound effect on cessation of administration of the compound.

There is a significant need for compounds with high specificity for discrete melanocortin receptors, as well as for compounds that are agonists, inverse agonists, antagonists, or otherwise bind to specific melanocortin receptors. High affinity compounds for melanocortin receptors can be used to exploit varied physiological responses associated with melanocortin receptors, as agonists, antagonists, inverse agonists or otherwise. In addition, melanocortin receptors have an effect on the activity of various cytokines, and high affinity compounds for melanocortin receptors can be used to regulate cytokine activity.

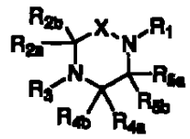
Piperazine Compounds. There are piperazine and piperidine compounds known, such as those disclosed in WO 03/009850 (Amgen), WO 03/009847 (Amgen), WO 03/094918 (Neurocrine Biosciences), WO 03/1093234 (Procter & Gamble), WO 03/092690 (Procter & Gamble), WO 03/061660 (Eli Lilly and Company), WO 03/053927 (Taisho Pharm.), WO 03/031410 (Neurocrine Biosciences), WO 03/007949 (Merck & Co.), WO 02/092566 (Taisho Pharm.), WO 02/079146 (Bristol-Myers Squibb Company), WO 02/070511 (Bristol-Myers Squibb Company), WO 02/068388 (Merck & Co.), WO 02/068387 (Merck & Co.), WO 02/067869 (Merck & Co.), WO 02/059095 (Eli Lilly and Company), WO 02/00259 (Taisho Pharm.), and WO 00/74679 (Merck & Co.), asserted to be specific for melanocortin or related receptors. However, in general such compounds have at most two functional substituted groups, have relatively poor affinity and specificity, and are not suitable for use as a drug compound. There is a significant need for compounds with high specificity for discrete receptors, such as specific melanocortin receptors, as well as compounds that are agonists, inverse agonists, or antagonists for such receptors. High affinity compounds for such receptors can be used to exploit varied physiological responses associated with the receptors, either as agonists or antagonists. There is thus a need for compounds that are more selective, including higher affinity and specificity, and in particular for compounds that have at least four biologically active substituted groups. This invention addresses that need.

WO 02/085925, "Melanocortin Receptor Ligands", to The Proctor & Gamble Company, discloses ketopiperazine structures and methods of synthesis thereof, but does not disclose piperazine structures, piperazine structures with four substituted groups, methods to synthesize piperazine structures, methods to synthesize piperazine or ketopiperazine structures with four substituted groups, or methods to synthesize optically pure structures, and further does not disclose structures with a single substituent group that is a single D-Phe residue, or a derivative or homolog thereof, optionally with an amine capping group.

With respect to certain objects, methods, synthetic schemes, utilities, applications, definitions, protocols and other disclosures, this application is related to PCT/US02/25574, entitled *Peptidomimetics of Biologically Active Molecules*, filed on August 12, 2002; to PCT/US01/50075, entitled *Identification of Target-Specific Folding Sites in Peptides and Proteins*, filed on December 19, 2001; and to U.S. Patent Application No. 10/762,079, entitled *Piperazine Melanocortin-Specific Compounds*, filed on January 20, 2004; and the specifications of each of the foregoing are incorporated herein by reference as if set forth in full.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the invention provides a compound having the formula of structure I:



I

or an enantiomer, stereoisomer or diastereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

X is CH_2, C=O or C=S;

R_1 is $-L_1-J$;

One of R_{2a} and R_{2b} is $-L_2-W$ and the remaining of R_{2a} and R_{2b} is hydrogen;

R_3 is $-L_3-Q$;

L_1 is a bond or a linker unit comprising from one to eight backbone atoms selected from the group consisting of carbon, sulfur, oxygen or nitrogen;

J is a ring structure selected from the group consisting of substituted or unsubstituted aromatic carbocyclic rings, substituted or unsubstituted non-aromatic carbocyclic rings, substituted or unsubstituted aromatic fused carbobicyclic ring groups, two substituted or unsubstituted aromatic carbocyclic rings wherein the rings are joined by a bond or -O-, and substituted or unsubstituted aromatic fused heterobicyclic ring groups; wherein in each instance the rings include 5 or 6 ring atoms;

L_2 is a bond or $-(CH_2)_y-$;

W is a heteroatom unit with at least one cationic center, hydrogen bond donor or hydrogen bond acceptor wherein at least one heteroatom is nitrogen or oxygen;

L_3 is a bond or a linker unit comprising from one to nine backbone atoms selected from the group consisting of carbon, sulfur, oxygen or nitrogen;

Q is an aromatic carbocyclic ring selected from the group consisting of phenyl, substituted phenyl, naphthyl and substituted naphthyl;

One or two of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are independently $-L_2-W$ or a C_1 to C_8 aliphatic linear or branched chain and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen, provided that at least one of R_{4a} and R_{4b} and at least one of R_{5a} and R_{5b} are hydrogen; and

y is at each occurrence independently from 1 to 6.

In one embodiment of the invention, X is CH_2 in the compound of structure I.

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I, L_1 may be a linker unit selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-NH-$,

$-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

$-NH-C(=O)-$,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-NH-$,

$-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$,

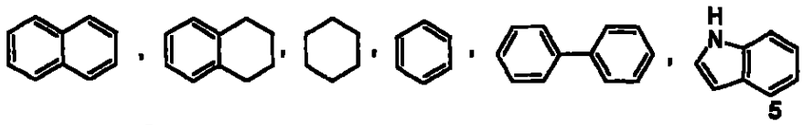
$-C(=O)-(CH_2)_y-$,

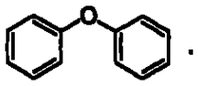
$-C(=O)-$ and

$-C(=O)-O-(CH_2)_y-$,

where y is from 1 to 6.

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I, J is a substituted or unsubstituted ring structure selected from the group consisting of



and  .

In another embodiment of the invention J is substituted with one or more ring substituents independently selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, sulfonamide, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage in the compound of structure I.

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I, L_2 is $(CH_2)_y$ wherein y is between 1 and 4.

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I, W is a heteroatom unit with at least one cationic center selected from the group consisting of $-NH_2$ and $-NH-C(=NH)-NH_2$.

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I, W may be a heteroatom unit with at least one cationic center, hydrogen bond donor or hydrogen bond acceptor selected from the group consisting of:

$-NH-C(=O)-CH_3$,

$-C(=O)-NH-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH_2$,

$-NH-C(=O)-O-CH_3$,

$-NH-C(=O)-CH_3$,

$-NH-C(=O)-NH_2$,

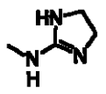
$-NH-C(=O)-NH-CH_3$.

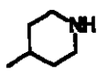
-NH-SO_2-NH_2,

-NH-SO_2-CH_3,

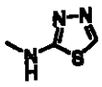
-C(=O)-NH_2,

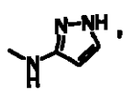
-OH,

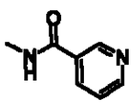
 ,

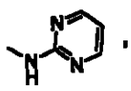
 ,

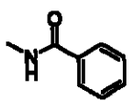
 ,

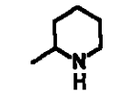
 ,

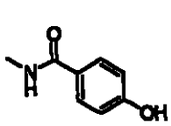
 ,

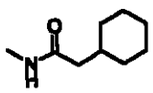
 ,

 ,

 ,

 ,

 , and

 .

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I, L_3 may be a linker unit selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-O-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-N(R_{aa}R_{ab})$,

$-(CH_2)_y-NR_{aa}-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-CH(NR_{aa}R_{ab})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-CH(NR_{aa}R_{ab})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)_y-CH(CH_3)-O-$,

$-(CH_2)_y-CH(CH_3)-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-S-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-S-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

$-NH-C(=O)-$,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-NH-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-S$,

-NH-$(CH_2)_y$-C(=O)-,

-SO_2-$(CH_2)_y$-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-C(=O)-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-C(=O)-NH-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-NH-C(=O)-,

-C(=O)-NH-,

-C(=O)-NH-$(CH_2)_y$-,

-C(=O)-CH($NR_{8a}R_{8b}$)-$(CH_2)_y$-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-O-,

-C(=O)-CH(CH_3)-O-,

-C(=O)-CH(CH_3)-NH-,

-C(=O)-CH(CH_3)-NH-C(=O)-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH($NR_{8a}R_{8b}$)-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH($NR_{8a}R_{8b}$)-$(CH_2)_y$-,

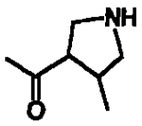
-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH($NHR_{8a}R_{8b}$)-C(=O)-,

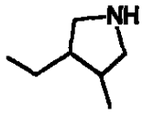
-C(=O)-$(CH_2)_y$-S-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-S-S-,

-C(=O)-,

-C(=O)-O-$(CH_2)_y$-,



, and


;

wherein

R_{8a} and R_{8b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen,

R_7 and R_7-R_8;

R_7 is an amino acid residue or an amine capping group, provided that if R_8 is present, R_7 is an amino acid residue;

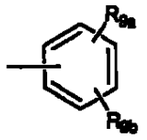
R_8 is H or an amine capping group; and

y is from 1 to 6, provided that where any linker unit includes two y index values, the total of such y index values is from 2 to 6.

In the compound of structure I, the amino acid residue at R_7, if provided, may be an L-amino acid selected from the group consisting of Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Achc, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp(3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpl, Diac, Dpr(beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, 2-Naphthylacetyl, (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-phenylPro, 5-phenylPro, Pyr, Sar, Tle, Tiq, Atc, Igl, Hyp(2-Naphthyl), Hyp(Phenyl), 2-Alc, Idc, 1-Alc, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naphthyl), Ser(Phenyl), Ser(4-Cl-Phenyl), Ser(2-Cl-Phenyl), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naphthyl), Thr(Phenyl), Thr(4-Cl-Phenyl) and Thr(2-Cl-Phenyl), Nle, Leu, Ile, Val and Beta-Ala.

In the compound of structure I, the amine capping group, if provided, may be selected from the group consisting of methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, allyl, cyclopropane methyl, hexanoyl, heptanoyl, acetyl, propionoyl, butanoyl, phenylacetyl, cyclohexylacetyl, naphthylacetyl, cinnamoyl, phenyl, benzyl, benzoyl, 12-Ado, 7'-amino heptanoyl, 6-Ahx, Amc and 8-Aoc. Alternatively, the amine capping group is polyethylene glycol with a formula molecular weight of between 100 and 10,000.

In any of the foregoing descriptions of the compound of structure I, Q can be



wherein R_{9a} and R_{9b} are optional ring substituents, and when one or both are present, are the same or different and independently hydroxyl, halogen, alkyl, or aryl groups attached directly or through an ether linkage. In one embodiment, at least one of R_{9a} or R_{9b} is an alkyl selected from the group consisting of $-CH_3$ and $-OCH_3$. In another embodiment, at least one of R_{9a} or R_{9b} is a halogen selected from the group consisting of -Cl and $-CF_3$.

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I, one of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain. In another preferred embodiment, one of

R_{4a} or R_{4b} and one of R_{5a} and R_{5b} is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain. In either instance, the C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain can be selected from the group consisting of methyl and isobutyl.

In another embodiment of the invention, in the compound of structure I the following assignments obtain:

X is CH_2;

L_1 is a linker unit selected from the group consisting of $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ and $-C(=O)-(CH_2)_3-$;

J a ring structure selected from the group consisting of naphthyl, phenyl, substituted phenyl, indole and substituted indole;

L_2 is $(CH_2)_3$;

W is $-NH-C(=NH)-NH_2$;

L_3 is a linker unit selected from the group consisting of $-C(=O)-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-$ and $-(CH_2)_y-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$;

Q is an aromatic carbocyclic ring selected from the group consisting of phenyl, substituted phenyl and naphthyl;

One of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} is methyl or isobutyl, and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen;

R_{6a} and R_{6b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and R_7; and

R_7 is selected from the group consisting of acetyl, methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, benzyl, benzoyl, hexanoyl, and polyethylene glycol.

Thus in one embodiment the invention includes the following compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof:

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2 naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-methyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[4-(4-Chloro-phenyl)-pyrrolidine-3-carbonyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{1(R)-(4-chloro-2-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-p-tolyl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-acetyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-propionyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-butyryl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-(4-chloro-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methoxy-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-dimethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-methylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-diethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-isopropylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)- 5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(4-Imidazol-1-yl-benzyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-methanesulfonamide;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-3(S)-yl]-propyl}-guanidine

N-[2-[4-[2(R)-Acetylamino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-3-oxo-4-phenethyl-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-3-oxo-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

2(S)-Amino-N-{1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

2(S)-Amino-N-[1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

N-[3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R),6(R)-dimethyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-benzyl-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)- (3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-[1(R)-Benzyl-2-[4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

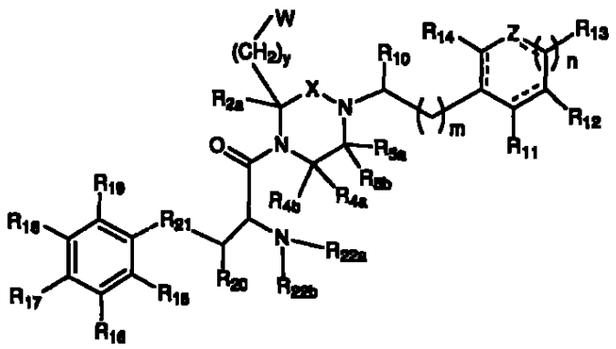
N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(4-phenyl-butyryl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-[3-[1-(2(R)-Amino-2-phenyl-acetyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine; and

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine.

In yet another embodiment, the invention can be characterized as a compound of the formula of structure II:



II

wherein

R_{10} is H or =O;

Z is N, NH, CH, CH_2 or N-CH_3;

R_{11}, R_{12}, R_{13} and R_{14} are independently hydrogen or a C_1 to C_8 linear or branched chain on the proviso that either R_{11} and R_{12}, or, if n is 1, R_{12} and R_{13}, can constitute an aromatic or non-aromatic carbocyclic ring;

R_{15}, R_{16}, and R_{19} are independently hydrogen or a hydroxyl, halogen, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage;

R_{17} and R_{18} are independently hydrogen, a hydroxyl, halogen, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage, or together constitute a fused aromatic ring;

R_{20} is hydrogen or a C_1 to C_8 aliphatic linear or branched chain, optionally containing at least one N;

R_{21} is optionally not present, or if present is a C_1 to C_8 aliphatic linear or branched chain;

R_{22a} and R_{22b} are independently hydrogen or a C_1 to C_8 linear or branched chain on the proviso that R_{20} and one of R_{22a} and R_{22b} can form a nonaromatic heterocyclic ring;

m is from 0 to 6;

n is 0 or 1; and

the dashed lines are an optional double bond.

Compounds of the invention thus include compounds wherein one of R_{5a} and R_{5b} is an (R)-configuration C_1 to C_3 aliphatic linear or branched chain, preferably (R)-methyl or (R)-isobutyl, and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen, and optionally further wherein L_1 is $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ or $-(CH_2)_3-$. In one embodiment of the invention, such compounds can be characterized in that they bind to the melanocortin 4 receptor with high affinity and exhibit no intrinsic activity at the melanocortin 4 receptor. The invention further includes a pharmaceutical composition including such compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The invention still further includes a method of treating obesity or feeding-related disorders, comprising administration of a therapeutically effective amount of such a pharmaceutical composition.

Compounds of the invention further include compounds wherein one of R_{5a} and R_{5b} is an (R)-configuration C_1 to C_3 aliphatic linear or branched chain, preferably (R)-methyl or (R)-isobutyl, and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen and wherein L_1 is selected from the group consisting of $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ and $-C(=O)-(CH_2)_3-$. In one embodiment of the invention, such compounds can be characterized in that they are an agonist or partial agonist at the melanocortin 4 receptor.

In one embodiment of the invention there is provided a method of treating obesity or feeding-related disorders, the method including administration of a therapeutically effective amount of a compound of the invention wherein the compound binds to the melanocortin 4 receptor with high affinity and exhibits no intrinsic activity at the melanocortin 4 receptor.

In another embodiment the present invention provides a compound that is an agonist of a melanocortin receptor, including MC1-R, MC3-R, MC4-R, or MC5-R.

In another embodiment, the present invention provides a compound that is an antagonist of a melanocortin receptor, including MC1-R, MC3-R, MC4-R, or MC5-R.

In another embodiment, the present invention provides a compound that is an inverse agonist of a melanocortin receptor, including MC1-R, MC3-R, MC4-R, or MC5-R.

In another embodiment, the present invention provides a compound that is an antagonist of an inverse agonist, such as agouti-related protein (AgRP), of a melanocortin receptor, including MC4-R.

In yet another embodiment, the present invention provides a compound that binds with high affinity to a melanocortin receptor, including MCI-R, MC3-R, MC4-R, or MC5-R, but which is functionally inactive at physiologically relevant concentrations, is a weak agonist or antagonist (EC_{50} of 100 nM or higher), is an inverse agonist or is an antagonist of an inverse agonist.

In yet another embodiment, the present invention provides a compound that binds with high affinity and specificity to MC4-R but which has no intrinsic activity at MC4-R, and which may be employed for attenuating food intake and body weight gain, including but not limited to treatment of a disorder or condition such as obesity and associated impairment of energy homeostasis.

The invention further includes a method for altering a disorder or condition associated with the activity of a melanocortin receptor, comprising administering to a patient a therapeutically effective amount a compound of this invention. In one embodiment the disorder or condition is an eating disorder such as cachexia. In another embodiment the disorder or condition is obesity and associated impairment of energy homeostasis.

A primary object of the present invention is to provide conformationally constrained isomers of tetra- or penta-substituted piperazines or derivatives thereof, wherein the pendant group substituents are amino acid moieties, amino acid side chain moieties or derivatives thereof, such that the resulting ring compound biologically mimics a relevant reverse turn peptide structure that is characteristic of melanocortin peptides.

Another object of the present invention is to provide tetra- or penta-substituted piperazine compounds and derivatives thereof.

Another object of the present invention is to provide piperazine compounds and derivatives of piperazine compounds with at least four pendant groups, such pendant groups consisting of any moiety other than H, O, S, or a halogen.

Another object of the present invention is to provide piperazine core compounds wherein pendant groups are provided, which pendant groups are or include amino acid side chain moieties.

Another object of the present invention is to provide tetra- or penta-substituted piperazine compounds or derivatives thereof wherein such compounds are specific for one or more melanocortin receptors.

Another object of the present invention is to provide a method for synthesis of tetra-substituted piperazine compounds.

Other objects, advantages and novel features, and further scope of applicability of the present invention will be set forth in part in the detailed description to follow, taken in conjunction with the accompanying drawings, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the following, or may be learned by practice of the invention. The objects and advantages of the invention may be realized and attained by means of the instrumentalities and combinations particularly pointed out in the appended claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE SEVERAL VIEWS OF THE DRAWINGS

The accompanying drawings, which are incorporated into and form a part of the specification, illustrate one or more embodiments of the present invention and, together with the description, serve to explain the principles of the invention. The drawings are only for the purpose of illustrating one or more preferred embodiments of the invention and are not to be construed as limiting the invention. In the drawings:

Figs. 1A and 1B illustrate steric interaction by placement of the R_8 group in an (S)- or (R)-configuration, respectively;

Fig. 2 is a chart showing behavior in an animal model following administration of the compound of Example 10 or a control;

Fig. 3 is a chart of one hour food intake in an animal model following administration of the compound of Example 10 or a control;

Fig. 4 is a chart showing behavior in an animal model following administration of the compound of Example 6 or a control;

Fig. 5 is a chart of one hour food intake in an animal model following administration of the compound of Example 6 or a control;

Fig. 6 is a chart of saccharin intake in a conditioned taste aversion response test of the compound of Example 10 compared to positive and negative controls;

Fig. 7 is a chart of saccharin intake in a conditioned taste aversion response test of the compound of Example 6 compared to positive and negative controls; and

Fig. 8 is a graph of percent change in body weight in an animal model of animals in growth phase for a 21 day period where negative control and the compounds of Examples 6 and 10 were administered for 7 days.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In this invention it is disclosed that piperazine rings, including piperazine ring derivatives, may be employed with at least four descriptors, wherein each descriptor is a separate pendant group unique to a given ring atom. By employing four or five descriptors, the inventors have further found that the chirality of the ring, and stereo structure generally, is fixed in a desired structure, thereby more closely mimicking the desired pharmacophores, and with the descriptors positioned in the most relevant chemical space.

This invention thus discloses the use of tetra- or penta-substituted piperazine and related derivative templates for drug design. The invention further also relates to enantiomerically pure tetra-substituted piperazines, preferably made by the synthetic schemes disclosed herein or variants thereof. A classic piperazine ring is a conformationally dynamic six-membered ring structure. It can exist in a variety of conformational states, commonly referred to as chair, boat, twisted chair or twisted boat conformations. Because of this dynamism in structural states, the location of descriptors on the ring plays an important role in stabilizing the ring in a single conformational state; if the appropriate conformational state is selected, this is conducive to making a molecule more selective for its receptor in terms of binding affinity and intrinsic functional activity. For example, a 1,3 axial placement of two bulky descriptors generally causes unfavorable steric interactions between these two groups, and thus make a chair conformation energetically less stable. Consequently, the chair conformation is less preferred, resulting in a twisted chair or boat conformation. The twisted chair or boat conformation results in a specific stereochemical alignment

of the descriptors, which is specifically relevant to interaction with the desired receptor. Thus a conformation resulting from 1,3 axial placement of two descriptors may result in a structure more selective for a given receptor sub-type.

In one broad aspect, the invention describes and discloses the use of tetra- or penta-substituted piperazine and related piperazine-derivative ring compounds as biologically active agents. In a related aspect, the invention describes and discloses the use of tetra- or penta-substituted piperazine and related piperazine-derivative ring compounds as mimetics of desired pharmacophores, including but not limited to pharmacophores derived from biologically active metallopeptides, which biologically active metallopeptides may in turn be derived from biologically active peptides, polypeptides or proteins.

In yet another embodiment, the invention describes tetra- or penta-substituted piperazine and related piperazine-derivative ring compounds specific for G-protein coupled receptor systems, such systems including, but not limited to, melanotropin or melanocortin receptors (MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R).

In yet another embodiment, the invention provides novel schemes and methods of synthesis of tetra-substituted piperazine and related piperazine-derivative ring compounds.

Definitions. Before proceeding further with the description of the invention, certain terms are defined as set forth herein.

The "amino acid" and "amino acids" used in this invention, and the terms as used in the specification and claims, include the known naturally occurring protein amino acids, which are referred to by both their common three letter abbreviation and single letter abbreviation. *See generally* Synthetic Peptides: A User's Guide, GA Grant, editor, W.H. Freeman & Co., New York, 1992, the teachings of which are incorporated herein by reference, including the text and table set forth at pages 11 through 24. As set forth above, the term "amino acid" also includes stereoisomers and modifications of naturally occurring protein amino acids, non-protein amino acids, post-translationally modified amino acids, enzymatically synthesized amino acids, derivatized amino acids, constructs or structures designed to mimic amino acids, and the like. Modified and unusual amino acids are described generally in Synthetic Peptides: A User's Guide, cited above; Hruby VJ,

Al-obeidi F and Kazmierski W: *Biochem J* 268:249-262, 1990; and Toniolo C: *Int J Peptide Protein Res* 35:287-300, 1990; the teachings of all of which are incorporated herein by reference.

The term "amino acid side chain moiety" used in this invention includes any side chain of any amino acid, as the term "amino acid" is defined herein, including any derivative of an amino acid side chain moiety, as the term "derivative" is defined herein. Therefore, this includes the side chain moiety present in naturally occurring amino acids. It further includes side chain moieties in modified naturally occurring amino acids, such as glycosylated amino acids. It further includes side chain moieties in stereoisomers and modifications of naturally occurring protein amino acids, non-protein amino acids, post-translationally modified amino acids, enzymatically synthesized amino acids, derivatized amino acids, constructs or structures designed to mimic amino acids, and the like. For example, the side chain moiety of any amino acid disclosed herein is included within the definition of an amino acid side chain moiety.

The "derivative" of an amino acid side chain moiety includes any modification to or variation in any amino acid side chain moieties, including a modification of naturally occurring amino acid side chain moieties. By way of example, derivatives of amino acid side chain moieties include straight chain or branched, cyclic or noncyclic, substituted or unsubstituted, and saturated or unsaturated alkyl, aryl or aralkyl moieties.

The following abbreviations for amino acids, amino acid side chain moieties and derivatives and constituents thereof have the meanings giving, it being understood that any amino acid may be in either the L- or D-configuration:

Abu	-	gamma-amino butyric acid
2-Abz	-	2-amino benzoic acid
3-Abz	-	3-amino benzoic acid
4-Abz	-	4-amino benzoic acid
Achc	-	1-amino-cyclohexane-1-carboxylic acid
Acpc	-	1-amino-cyclopropane-1-carboxylic acid
12-Ado	-	12-amino dodecanoic acid
Aib	-	alpha-aminoisobutyric acid

30

	1-Aic	-	2-aminoindane-1-carboxylic acid
	2-Aic	-	2-aminoindane-2-carboxylic acid
	6-Ahx	-	6-amino hexanoic acid
	Beta-Ala	-	Beta-alanine
5	Amb	-	4-(aminomethyl)-benzoic acid
	Amc	-	4-(aminomethyl)-cyclohexane carboxylic acid
	7'-amino-heptanoyl	-	NH_2-$(CH_2)_6CO$-
	8-Aoc	-	8-amino octanoic acid
	Arg(Tos)	-	N^G-para-tosyl-arginine
10	Asp(anilino)	-	beta-anilino-aspartic acid
	Asp(3-Cl-anilino)	-	beta-(3-chloro-anilino)-aspartic acid
	Asp(3,5-diCl-anilino)	-	beta-(3,5-dichloro anilino)-aspartic acid
	Atc	-	2-aminotetralin-2-carboxylic acid
	11-Aun	-	11-amino undecanoic acid
15	AVA	-	5-amino valeric acid
	Beta-hHyp(Bzl)	-	Beta-(O-benzyl)-homohydroxyproline
	Beta-hSer(Bzl)	-	Beta-(O-benzyl)-homoserine
	Bip	-	biphenylalanine
	Bzl	-	benzyl
20	Bz	-	benzoyl
	Cha	-	cyclohexylalanine
	Chg	-	cyclohexylglycine
	Cmpi	-	4-caboxymethyl-piperazine
	Cys(Bzl)	-	S-benzyl-cysteine
25	Dip	-	3,3-diphenylalanine
	Disc	-	1,3-dihydro-2H-isoindolecarboxylic acid
	Dpr(beta-Ala)	-	N^{beta}-(3-aminopropionyl)-alpha,beta-diaminopropionic acid
	Et	-	ethyl

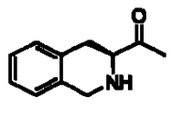
	GAA	-	epsilon-guanidino acetic acid
	GBzA	-	4-guanidino benzoic acid
	B-Gpa	-	3-guanidino propionic acid
	GVA(Cl)	-	beta-chloro-epsilon-guanidino valeric acid
	Heptanoyl	-	CH_3-$(CH_2)_5CO$-
	hPhe	-	homophenylalanine
	hSer	-	homoserine
	Hyp	-	hydroxy proline
	hHyp	-	homo hydroxy proline
	Hyp(Bzl)	-	O-benzyl-hydroxyproline
	Hyp(2-naphthly)	-	O-2' naphthyl-hydroxyproline
	Hyp(Phenyl)	-	O-phenyl-hydroxyproline
	Idc	-	indoline-2-carboxylic acid
	Igl	-	indanylglycine
	Inp	-	isonipecotic acid
	Lys(Z)	-	N-epsilon-benzyloxycarbonyl-lysine
	Me	-	methyl
	Nal 1	-	3-(1-naphthyl)alanine
	Nal 2	-	3-(2-naphthyl)alanine
	(N-Bzl)Nal 2	-	N-benzyl-3-(2-naphthyl) alanine
	2-Naphthylacetyl	-	2-naphthyl-CH_2CO-
	(Nlys)Gly	-	N-(4-aminobutyl)-glycine
	(N-PhEt)Nal 2	-	N(2-phenylethyl)-3-(2-naphthyl) alanine
	OcHx	-	cyclohexyl ester
	Phg	-	phenylglycine
	Phe(4-F)	-	para-fluoro-phenylalanine
	Phe(4-Br)	-	4-bromo-phenylalanine
	Phe(4-CF_3)	-	4-trifluoromethyl-phenylalanine

	Phe(4-Cl)	-	4-chloro-phenylalanine
	Phe(3-Cl)	-	3-chloro-phenylalanine
	Phe(2-Cl)	-	2-chloro-phenylalanine
	Phe(2,4-diCl)	-	2,4,-dichloro-phenylalanine
5	Phe(2,4-diF)	-	2,4-difluoro-phenylalanine
	Phe(3,4-diCl)	-	3,4,-dichloro-phenylalanine
	Phe(5-Cl)	-	5-chloro-phenylalanine
	Phe(2-Cl,4-Me)	-	2-chloro-4-methyl-phenylalanine
	Phe(2-Me,4-Cl)	-	4-chloro-2-methyl-phenylalanine
10	Phe(2-F,4-Cl)	-	4-chloro-2-fluoro-phenylalanine
	Phe(2,4-diMe)	-	2,4-dimethyl-phenylalanine
	Phe(2-Cl,4-CF_3)	-	2-chloro-4-trifluoromethyl-phenylalanine
	Phe(3,4-diF)	-	3,4,-difluoro-phenylalanine
	Phe(4-I)	-	4-iodo-phenylalanine
15	Phe(3,4-di-OMe)	-	3,4,-dimethoxy-phenylalanine
	Phe(4-Me)	-	4-methyl-phenylalanine
	Phe(4-OMe)	-	4-methoxy-phenylalanine
	Phe(4-NC)	-	4-cyano-phenylalanine
	Phe(4-NO_2)	-	4-nitro-phenylalanine
20	Pip	-	pipecolic acid
	Pr	-	propyl
	Pr-I	-	isopropyl
	4-phenylPro	-	4-phenyl-pyrrolidin-2-carboxylic acid
	5-phenylPro	-	5-phenyl-pyrrolidin-2-carboxylic acid
25	3-Pya	-	3-pyridylalanine
	Pyr	-	pyroglutamic acid
	Qal(2')	-	beta-(2-quinolyl)-alanine
	Sal	-	3-styrylalanine

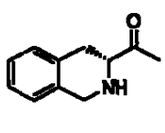
Sar	-	sarcosine
Ser(Bzl)	-	O-benzyl-serine
Ser(2-Naphthyl)	-	O-2-Naphthyl-serine
Ser(Phenyl)	-	O-2-Phenyl-serine
Ser(4-Cl-Phenyl)	-	O-4-Cl-Phenyl-serine
Ser(2-Cl-Phenyl)	-	O-2-Cl-Phenyl-serine
Ser(p-Cl-Bzl)	-	O-4-Cl-Benzyl-serine
Thr(Bzl)	-	O-Benzyl-threonine
Thr(2-Naphthyl)	-	O-(2-naphthyl)-threonine
Thr(Phenyl)	-	O-phenyl-threonine
Thr(4-Cl-Phenyl)	-	O-(4-Cl-phenyl)-threonine
Thr(2-Cl-Phenyl)	-	O-(2-Cl-phenyl)-threonine
Beta-homoThr(Bzl)	-	O-Benzyl-beta-homothreonine
Tic	-	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid
Tiq	-	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic acid
Tle	-	tert-butylalanine
Tpi	-	1,2,3,4-tetrahydronorharman-3-carboxylic acid
Tyr(Bzl)	-	O-benzyl-tyrosine
Tyr(2,6-DiCl-Bzl)	-	O-(2,6 dichloro)benzyl-tyrosine

Conventional amino acid residues have their conventional meaning as given in Chapter 2400 of the Manual of Patent Examining Procedure, 7th Ed. Thus, "Nle" is norleucine, "Asp" is aspartic acid, "His" is histidine, "D-Phe" is D-phenylalanine, "Arg" is arginine, "Trp" is tryptophan, "Lys" is lysine, "Gly" is glycine, "Pro" is praline, "Tyr" is tyrosine, "Ser" is serine and so on.

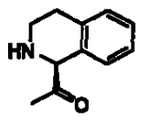
The following amino acids, or side chains thereof, may be employed, in either the L- or D-configuration as appropriate, in certain embodiments of this invention:



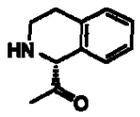
L-Tic



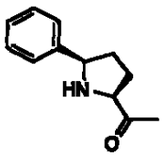
D-Tic



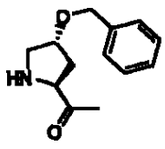
L-Tiq



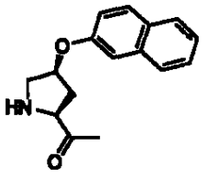
D-Tiq



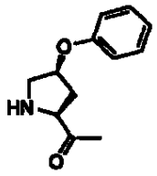
(2S,5R)-5-Phenyl-pyrrolidine-2-carbonyl



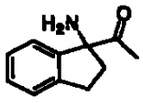
trans-Hyp(Bzl)



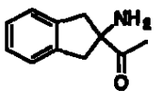
cis-Hyp(2-Naphthyl)



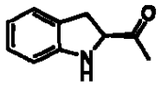
cis-Hyp(Phenyl)



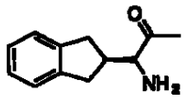
1-Aic



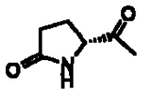
2-Aic



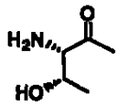
Idc



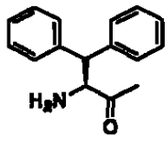
L-Igl



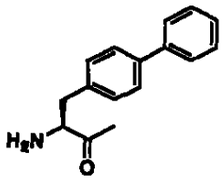
D-Pyr



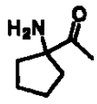
Allo-Thr



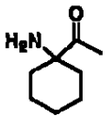
L-Dip



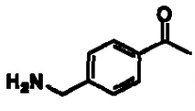
L-Bip



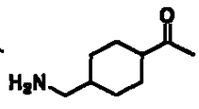
1-Acp



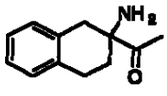
1-Ach



Amb



Amc



Atc

The term "homolog" includes, without limitation, (a) a D-amino acid residue or side chain substituted for an L-amino acid residue side chain, (b) a post-translationally modified residue or side chain substituted for the residue or side chain, (c) a non-protein or other modified amino acid residue or side chain based on another such residue or side chain, such as phenylglycine, homophenylalanine, ring-substituted halogenated, and alkylated or arylated phenylalanines for a phenylalanine residue, diamino proionic acid, diamino butyric acid, ornithine, lysine and homoarginine for an arginine residue, and the like, and (d) any amino acid residue or side chain, coded or otherwise, or a construct or structure that mimics an amino acid residue or side chain, and which has at least a similarly charged side chain (neutral, positive or negative), preferably a similar hydrophobicity or hydrophilicity, and preferably a similar side chain in terms of being a saturated aliphatic side chain, a functionalized aliphatic side chain, an aromatic side chain or a heteroaromatic side chain.

The term "alkene" includes unsaturated hydrocarbons that contain one or more double carbon-carbon bonds. Examples of such alkene groups include ethylene, propene, and the like.

The term "alkenyl" includes a linear monovalent hydrocarbon radical of two to six carbon atoms or a branched monovalent hydrocarbon radical of three to six carbon atoms containing at least one double bond; examples thereof include ethenyl, 2-propenyl, and the like.

The "alkyl" groups specified herein include those alkyl radicals of the designated length in either a straight or branched configuration. Examples of such alkyl radicals include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl, and the like.

The term "alkynal" includes a linear monovalent hydrocarbon radical of two to six carbon atoms or a branched monovalent hydrocarbon radical of three to six carbon atoms containing at least one triple bond; examples thereof include ethynyl, propynal, butynyl, and the like.

The term "aryl" includes a monovalent or bicyclic aromatic hydrocarbon radical of 6 to 12 ring atoms, and optionally substituted independently with one or more substituents selected from alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkythio, halo, nitro, acyl, cyano, amino, monosubstituted amino, disubstituted amino, hydroxy, carboxy, or alkoxy-carbonyl. Examples of an aryl group include phenyl, biphenyl, naphthyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl, derivatives thereof, and the like.

36

The term "aralkyl" includes a radical - R^aR^b where R^a is an alkylene (a bivalent alkyl) group and R^b is an aryl group as defined above. Examples of aralkyl groups include benzyl, phenylethyl, 3-(3-chlorophenyl)-2-methylpentyl, and the like.

The term "aliphatic" includes compounds with hydrocarbon chains, such as for example alkanes, alkenes, alkynes, and derivatives thereof.

The term "acyl" includes a group RCO-, where R is an organic group. An example is the acetyl group CH_3CO-.

A group or aliphatic moiety is "acylated" when an alkyl or substituted alkyl group as defined above is bonded through one or more carbonyl [-(C=O)-] groups.

An "omega amino derivative" includes an aliphatic moiety with a terminal amino group. Examples of omega amino derivatives include aminoheptanoyl and the amino acid side chain moieties of ornithine and lysine.

The term "heteroaryl" includes mono- and bicyclic aromatic rings containing from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. 5- or 6-membered heteroaryl are monocyclic heteroaromatic rings; examples thereof include thiazole, oxazole, thiophene, furan, pyrrole, imidazole, isoxazole, pyrazole, triazole, thiadiazole, tetrazole, oxadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, and the like. Bicyclic heteroaromatic rings include, but are not limited to, benzothiadiazole, indole, benzothiophene, benzofuran, benzimidazole, benzisoxazole, benzothiazole, quinoline, benzotriazole, benzoxazole, isoquinoline, purine, furopyridine and thienopyridine.

An "amide" includes compounds that have a trivalent nitrogen attached to a carbonyl group (-$CO.NH_2$), such as methylamide, ethylamide, propylamide, and the like.

An "imide" includes compounds containing an imido group (-CO.NH.CO-).

An "amine" includes compounds that contain an amino group (-NH_2).

A "nitrile" includes compounds that are carboxylic acid derivatives and contain a (-CN) group bound to an organic group.

An amino acid side chain moiety is "hydrogen bonding" when the side chain includes hydrogen donors or alternatively hydrogen acceptors.

An "amine capping group" includes any terminal group attached through a terminal amine, including but not limited to any omega amino derivative, acyl group or terminal aryl or aralkyl including groups such as methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, allyl, cyclopropane methyl, hexanoyl, heptanoyl, acetyl, propionoyl, butanoyl, phenylacetyl, cyclohexylacetyl, naphthylacetyl, cinnamoyl, phenyl, benzyl, benzoyl, 12-Ado, 7'-amino heptanoyl, 6-Ahx, Amc or 8-Aoc, as well as terminal groups such polyethylene glycol (PEG) with an average or formula molecular weight of between 100 and 10,000, optionally a PEG carboxylic acid derivative capable of forming a covalent bond with a terminal amine.

The term "composition", as in pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and one or more pharmaceutically acceptable carriers, and optionally one or more pharmaceutically active ingredients and agents.

A variety of chemicals and compounds are employed in this invention, and the following abbreviations have the meanings given:

AcOH	acetic acid
Boc	tertiary butyloxycarbonyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
DCM	dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIC	1,3-diisopropylcarbodiimide
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EtOAc	ethyl acetate

Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl
HBTU	2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)1-piperazineethanesulfonic acid
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
IBCF	Isobutyl chloroformate
LAH	lithium aluminum hydride
NMM	N-methyl-morpholine
NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone
Prt	A protecting group, such as Boc, Cbz or Fmoc
TBTU	2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TPP	triphenylphosphine

A "tetra-substituted piperazine" or "penta-substituted piperazine", as used herein, is a piperazine compound or derivative thereof wherein a group other than solely H, and preferably including an amino acid residue or an amino acid side chain moiety, is attached to each ring N member, and further wherein a group other than solely H, O, S or a halogen, preferably including an amino acid side chain moiety, is attached to two ring C members for a tetra-substituted piperazine and to three ring C members for a penta-substituted piperazine.

"Sexual dysfunction" means any condition that inhibits or impairs normal sexual function, including coitus. The term is not limited to physiological conditions, and includes psychogenic conditions or perceived impairment without a formal diagnosis of pathology or disorder. Sexual dysfunction includes erectile dysfunction in a male mammal and female sexual dysfunction in a female mammal.

"Erectile dysfunction" is a disorder involving the failure of a male mammal to achieve functional erection, ejaculation, or both. Erectile dysfunction is accordingly synonymous with

impotence, and includes the inability to attain or sustain an erection of sufficient rigidity for coitus. Symptoms of erectile dysfunction include an inability to achieve or maintain an erection, ejaculatory failure, premature ejaculation, or inability to achieve an orgasm. An increase in erectile dysfunction is often associated with age or may be caused by a physical disease or as a side-effect of drug treatment.

"Female sexual dysfunction" is a disorder including sexual arousal disorder. The term "sexual arousal disorder" includes a persistent or recurrent failure to attain or maintain the lubrication-swelling response of sexual excitement until completion of sexual activity. Sexual dysfunction in females can also include inhibited orgasm and dyspareunia, which is painful or difficult coitus. Female sexual dysfunction includes, but is not limited to, a number of categories of diseases, conditions and disorders including hypoactive sexual desire disorder, sexual anhedonia, sexual arousal disorder, dyspareunia and vaginismus. Hypoactive sexual desire disorder includes a disorder in which sexual fantasies and desire for sexual activity are persistently or recurrently diminished or absent, causing marked distress or interpersonal difficulties. Hypoactive sexual desire disorder can be related to boredom or unhappiness in a long-standing relationship, depression, dependence on alcohol or psychoactive drugs, side effects from prescription drugs, or hormonal deficiencies. Sexual anhedonia includes decreased or absent pleasure in sexual activity. Sexual anhedonia can be caused by depression, drugs, or interpersonal factors. Sexual arousal disorder can be caused by reduced estrogen, illness, or treatment with diuretics, antihistamines, antidepressants, or antihypertensive agents. Dyspareunia and vaginismus are sexual pain disorders characterized by pain resulting from penetration and may be caused, for example, by medications which reduce lubrication, endometriosis, pelvic inflammatory disease, inflammatory bowel disease or urinary tract problems.

By a melanocortin receptor "agonist" is meant an endogenous or drug substance or compound, including a compound of this invention that can interact with a melanocortin receptor and initiate a pharmacological response, including but not limited to adenyl cyclase expression, characteristic of the melanocortin receptor. By a melanocortin receptor "antagonist" is meant a drug or a compound, including a compound of this invention, that opposes the melanocortin receptor-

associated responses normally induced by a melanocortin receptor agonist agent, but without itself initiating a pharmacological response characteristic of the melanocortin receptor, such as increasing or decreasing adenyl cyclase expression. By a melanocortin receptor "inverse agonist" is meant a drug or a compound, including a compound of this invention, that is an antagonist with respect to an agonist, and which by itself induces or initiates a pharmacological response characteristic of the melanocortin receptor, such as reducing basal or constitutive adenyl cyclase expression.

By "binding affinity" is meant the ability of a compound or drug to bind to its biological target.

By "intrinsic activity" is meant the maximal stimulation of adenyl cyclase achievable by a compound in a melanocortin receptor cell system. The maximal stimulation achieved by α-MSH or NDP-α-MSH is designated as an intrinsic activity of 1.0 (or 100%) and a compound capable of stimulating half the maximal activity that of α-MSH or NDP-α-MSH is designated as having an intrinsic activity of 0.5 (or 50%). A compound of this invention that under assay conditions described herein has an intrinsic activity of 0.7 (70%) or higher is classified as an agonist, a compound with intrinsic activity between 0.1 (10%) and 0.7 (70%) is classified as a partial agonist, and a compound with intrinsic activity below 0.1 (10%) is classified as inactive or having no intrinsic activity. Compounds with intrinsic activity below 0.1 (10%) were further evaluated, as indicated herein, for antagonist effect.

Clinical Applications. The compounds disclosed herein can be used for both medical applications and animal husbandry or veterinary applications. Typically, the product is used in humans, but may also be used in other mammals. The term "patient" is intended to denote a mammalian individual, and is so used throughout the specification and in the claims. The primary applications of this invention involve human patients, but this invention may be applied to laboratory, farm, zoo, wildlife, pet, sport or other animals.

Melanocortin receptor-specific compounds of this invention that are MC1-R specific can be used as chemoprevention agents against sun-induced, such as by UV radiation, neoplastic activity in human skin. MC1-R agonist compounds of this invention may be employed to stimulate epidermal melanocytes to produce melanin as well as to convert pheomelanin to eumelanin. Eumelanin, which is dark brown or black pigmentation, is considered more photo-protective than

pheomelanin, which is yellow or red pigmentation. The process of melanogenesis is believed to involve stimulation of MC1-R in epidermal melanocytes, thereby mediating the stimulation of tyrosinase enzymes within these pigment cells, inducing the conversion of tyrosine to dopa and then through dopaquinone to eumelanin. Sun tanning due to direct sun exposure is proposed to result from the same pathway by local production of melanotropic peptide from a POMC gene in the epidermis. Thus stimulation of eumelanin production and conversion of pheomelanin to eumelanin may be a desirable chemoprevention modality in blocking sun- or UV-induced neoplastic activity in skin. A potent, high-affinity and highly selective MC1-R agonist peptidomimetic compound of this invention can accordingly be used as a therapeutic chemoprevention agent for combating harmful sun or UV exposure that induces neoplastic activity in skin melanocytes.

In another embodiment, compounds of this invention that are MC4-R agonists can be used as a therapeutic agent to modify energy metabolism and feeding behavior, including treatment of pathologic obesity and related conditions. Compounds of this invention that are MC4-R antagonists can be used as a therapeutic agent in eating disorders, such as treatment of anorexia and cachexia, which is malnutrition and wasting due to illness. Control centers for eating and satiety reside in the hypothalamus. These responses are determined by diverse hormones and soluble factors that signal through specific receptors in the hypothalamus. MC4-R is known to be expressed in the brain, and inactivation of this receptor by gene targeting has resulted in mice with a maturity-onset obesity syndrome associated with hyperphagia, hyperinsulinemia and hyperglycemia.

This invention include compounds that are MC4-R agonists or partial agonists with demonstrated efficacy, in animal models, in modifying energy metabolism and feeding behavior, and further includes compounds that are inactive or have no intrinsic activity with respect to MC4-R, but bind MC4-R with high affinity and, in some instances, selectivity, and further have demonstrated efficacy, in animal models, in modifying energy metabolism and feeding behavior. It is hypothesized, without desiring to be bound by theory, that at least some compounds of this invention that bind MC4-R with high affinity are neutral antagonists of the inverse agonist AgRP, but independently are inactive or have no intrinsic activity with respect to MC4-R, and that such

compounds may be used as a therapeutic agent to modify energy metabolism and feeding behavior, including treatment of pathologic obesity and related conditions.

In yet another embodiment, compounds of this invention can be used as therapeutic agents for treatment of sexual dysfunction, including treatment of both male erectile dysfunction and female sexual dysfunction.

In yet another embodiment, compounds of this invention may be used as therapeutic agents for treatment of inflammation, including specifically MC1-R, MC3-R and MC5-R agonists.

In yet another embodiment of the invention, compounds of this invention that are MC5-R specific can be used as agents to decrease sebum production, and thus may be efficacious in the treatment of acne and related diseases. The compounds for this application may be conveniently formulated for local administration, as through a gel, lotion, cream or other topical formulation.

The compounds may be formulated by any means known in the art, including but not limited to tablets, capsules, caplets, suspensions, powders, lyophilized forms and aerosols and may be mixed and formulated with buffers, binders, stabilizers, anti-oxidants and other agents known in the art. The compounds may be administered by any systemic or partially systemic means known in the art, including but not limited to intravenous injection, subcutaneous injection, administration through mucous membranes, oral administration, dermal administration, skin patches, aerosols and the like.

The invention further provides a pharmaceutical composition that includes a compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The compound of this invention may thus be formulated or compounded into pharmaceutical compositions that include at least one compound of this invention together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, including excipients, such as diluents, carriers and the like, and additives, such as stabilizing agents, preservatives, solubilizing agents, buffers and the like, as may be desired. Formulation excipients may include polyvinylpyrrolidone, gelatin, hydroxy cellulose, acacia, polyethylene glycol, mannitol, sodium chloride or sodium citrate. For injection or other liquid administration formulations, water containing at least one or more buffering constituents is suitable, and stabilizing agents, preservatives and solubilizing agents may also be employed. For solid administration formulations, any of a variety of thickening, filler, bulking and carrier additives may be employed, such as

V3

starches, sugars, fatty acids and the like. For topical administration formulations, any of a variety of creams, ointments, gels, lotions and the like may be employed. For most pharmaceutical formulations, non-active ingredients will constitute the greater part, by weight or volume, of the preparation. For pharmaceutical formulations, it is also contemplated that any of a variety of measured-release, slow-release or time-release formulations and additives may be employed, such that the dosage may be formulated so as to effect delivery of a compound of this invention over a period of time.

The compounds of this invention may be in the form of any pharmaceutically acceptable salt. Acid addition salts of the compounds of this invention are prepared in a suitable solvent from the compound and an excess of an acid, such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, maleic, succinic or methanesulfonic acids. The acetate salt form is especially useful. Where the compounds of this invention include an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts may include alkali metal salts, such as sodium or potassium salts, or alkaline earth metal salts, such as calcium or magnesium salts.

The compounds and pharmaceutical compositions of this invention may be administered by injection, which injection may be intravenous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal or by any other means known in the art. In general, any route of administration by which the compounds of this invention are introduced across an epidermal layer of cells may be employed. Administration means may include administration through mucous membranes, buccal administration, oral administration, dermal administration, inhalation administration, nasal administration and the like. The dosage for treatment is administration, by any of the foregoing means or any other means known in the art, of an amount sufficient to bring about the desired therapeutic effect.

Therapeutically Effective Amount. In general, the actual quantity of compound of this invention administered to a patient will vary between fairly wide ranges depending upon the mode of administration, the formulation used, and the response desired. This may readily be determined by one of ordinary skill in the art through means such as pharmacokinetic studies, plasma half-life studies, dose escalation studies, and the like. The dosage for treatment is administration, by any of the foregoing means or any other means known in the art, of an amount sufficient to bring about the

desired therapeutic effect. Thus a therapeutically effective amount includes an amount of a compound or pharmaceutical composition of this invention that is sufficient to induce the desired therapeutic effect.

The compounds of this invention are highly active. For example, the compound can be administered at 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, or 500 μg/kg body weight, depending on specific compound selected, the desired therapeutic response, the route of administration, the formulation and other factors known to those of skill in the art. Conventional dose response studies and other pharmacological means may be employed to determine the optimal dose for a desired effect with a given compound, given formulation and given route of administration.

Combination Therapy and Sexual Dysfunction. It is also possible and contemplated to use the compounds of this invention in combination with other drugs or agents for treatment of sexual dysfunction. These other drugs and agents may include melanocortin receptor-specific agents that induce erectile activity, including specifically MC3-R and MC4-R agonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, testosterone, prostaglandin and the like. In a preferred embodiment of the invention, compounds of the invention are used in combination with a therapeutically effective amount of a cyclic-GMP-specific phosphodiesterase inhibitor or an alpha-adrenergic receptor antagonist. Similarly, the compounds of this invention may be used in combination with any known mechanical aids or devices.

The present invention thus provides methods of treating sexual dysfunction, the methods comprising the step of administering to the patient having or at risk of having sexual dysfunction a therapeutically effective amount of a compound of this invention in combination with a therapeutically effective amount of a second sexual dysfunction pharmaceutical agent. The compound of this invention may be administered simultaneously with, prior to or subsequent to administration with a therapeutically effective amount of a second sexual dysfunction pharmaceutical agent. Preferably the compound of this invention is administered within one hour, preferably within less than one-half hour, of administration of a therapeutically effective amount of a second sexual dysfunction pharmaceutical agent. However, for certain forms of combination therapy, such as for example in combination with a therapeutically effective amount of a hormone or

hormone-related sexual dysfunction pharmaceutical agent, the hormone or hormone-related sexual dysfunction pharmaceutical agent may be administered on an independent schedule, such that there is no set or specific temporal relationship between administration of the compound of this invention and the hormone or hormone-related sexual dysfunction pharmaceutical agent. Thus, for example, the hormone or hormone-related sexual dysfunction pharmaceutical agent may be administered on a daily or other dose, or by means of patches or other continuous administration schedules, with administration of the compound of this invention when desired or needed by the patient.

The present invention thus provides methods of treating sexual dysfunction, the methods comprising the step of administering to a patient having or at risk of having sexual dysfunction a therapeutically effective amount of a compound of this invention in combination with a compound that is a melanocortin receptor agonist.

The present invention further also provides methods of treating sexual dysfunction, the methods comprising the step of administering to a patient having or at risk of having sexual dysfunction a therapeutically effective amount of a compound of this invention in combination with a compound that is a melanocortin receptor agonist and in combination with another compound that is useful in the treatment of sexual dysfunction.

In a preferred embodiment of combination therapy the sexual dysfunction is female sexual dysfunction. In an especially preferred embodiment of combination therapy the sexual dysfunction is erectile dysfunction. In a preferred embodiment of the foregoing methods, the melanocortin receptor agonist is an agonist of MC3-R or MC4-R, and preferably MC4-R. The agonist may be a non-selective MC3-R and MC4-R agonist.

The present invention also provides pharmaceutical compositions that comprise 1) a compound of this invention and 2) a compound that is a melanocortin receptor agonist. The present invention further provides pharmaceutical compositions that comprise 1) a compound of this invention; 2) a compound that is a melanocortin receptor agonist; and 3) a third compound useful for the treatment of sexual dysfunction. The present invention further provides pharmaceutical

compositions that comprise 1) a compound of this invention and 2) a second compound useful for the treatment of sexual dysfunction.

Representative agonists of the melanocortin receptor which are a second compound useful in combination therapy are disclosed in the following publications, which are incorporated here by reference in their entirety: M.E. Hadley et al., Discovery and development of the novel melanogenic drugs, in Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Studies, edited by Borschart et al., Plenum Press, New York (1998); R.T. Dorr et al., Evaluation of Melanotan-II, A Superpotent Cyclic Melanotropic Peptide in a Pilot Phase-I Clinical Study. *Life Sci.* 58:1777-1784 (1996); and R.A.H. Adan, Identification of Antagonists for Melanocortin MC3, MC4, and MC5 Receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 269:331-337 (1994).

In one embodiment of the composition above, the agonists are MSH including α-, β-, and γ-MSH and/or ACTH.

In another embodiment of the composition above, the melanocortin receptor agonist is Melanotan-II (MT-II). A preferred melanocortin receptor agonist includes any linear or cyclic melanocortin receptor-specific agonist peptide disclosed in International Application WO 03/006620 or a metallopeptide disclosed in International Application WO 02/064091. A particularly preferred melanocortin receptor agonist is Ac-Nle-*cyclo*(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH, as disclosed in U.S. Patent No. 6,579,968. Alternatively, the agonist may be any agonist disclosed in any of the following patents or patent applications: U.S. Patent Nos. 6,534,503, 6,472,398, 6,458,790, 6,410,548, 6,376,509, or 6,350,760; U.S. Published Application Nos. 2002/0137664, 2002/0004512, 2002/0143141, or US 2003/0069169; or International Application No. WO 02/18437. The agonist of the melanocortin receptor may preferably be selective for MC4-R.

In an embodiment of the composition above, the additional compounds useful for the treatment of sexual dysfunction are preferably selected from but not limited to the group consisting of a phosphodiesterase inhibitor; a cyclic-GMP-specific phosphodiesterase inhibitor; prostaglandins; apomorphin; oxytocin modulators; α-adrenergic antagonists; dopanergic ligands; androgens; selective androgen receptor modulators (SARMs); buproprion; vasoactive intestinal peptide (VIP);

neutral endopeptidase inhibitors (NEP); neuropeptide Y receptor antagonists (NPY); and bombesin receptor-3 antagonists.

In an embodiment of the method and composition, the second sexual dysfunction pharmaceutical agent is testosterone.

In another embodiment of combination therapy, the second sexual dysfunction pharmaceutical agent is a type V phosphodiesterase inhibitor (PDE-5). For example, the PDE-5 inhibitor may be Viagra®, a brand of sildenafil, Levitra®, Cialis®, or may be 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1-H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-4-ethoxy-phenyl]sufonyl)-4-methylpiperazine citrate salt, as disclosed in U.S. Published Application No. 2003/0083228.

In another embodiment of the composition above, the compound useful for the treatment of sexual dysfunction is an estrogen agonist/antagonist. In one embodiment, the estrogen agonist/antagonist is (-)-cis-6-phenyl-5-[-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-napth-thalene-2-ol (also known as lasofoxifene) or an optical or geometric isomer thereof; a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt; or a prodrug thereof. More preferably, the estrogen agonist/antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

In yet another embodiment of the composition above, the estrogen agonist/antagonist is selected from the group consisting of tamoxifen, 4-hydroxy tamoxifen, raloxifene, droloxifene, toremifene, centchroman, idoxifene, 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidine-1-yl-ethoxy)-benzyl]-napthalen-2-ol, {4-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiopehn-3-yl]-methanone, EM-652, EM-800, GW 5368, GW 7604, TSE-424 and optical or geometric isomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

In yet another embodiment, a compound of this invention may be used in combination with any known mechanical aids or devices.

The present invention also provides kits for the treatment of sexual dysfunction (including erectile dysfunction), the kits comprising: a first pharmaceutical composition including a compound of this invention; a second pharmaceutical composition comprising a second compound useful for the treatment of sexual dysfunction; and, a container for the first and second compositions.

Female Sexual Dysfunction. The compounds of this invention may be used to treat female sexual dysfunction as well as male sexual dysfunction. In general, the dosing schedules and doses for females are comparable to those for males.

Combination Therapy and Weight Regulation. It is also possible and contemplated to use compounds of this invention in combination with other drugs or agents for treatment of various weight and feeding-related disorders. Where the compound is an agonist or partial agonist, the compound may be employed for decreasing food intake and/or body weight in combination with any other agent or drug heretofore employed as a diet aid, or for decreasing food intake and/or body weight. Where the compound binds with high affinity and specificity to MC4-R but has no intrinsic activity at MC4-R, the compound may be employed for decreasing food intake and/or body weight in combination with any other agent or drug heretofore employed as a diet aid, or for decreasing food intake and/or body weight. Where the compound is an antagonist, the compound may be employed for increasing food intake and/or body weight in combination with any other agent or drug heretofore employed for increasing food intake and/or body weight.

Drugs that reduce energy intake include, in part, various pharmacological agents, referred to as anorectic drugs, which are used as adjuncts to behavioral therapy in weight reduction programs. Classes of anorectic drugs include, but are not limited to, noradrenergic and serotonergic agents. Noradrenergic medications may be described as those medications generally preserving the anorectic effects of amphetamines but with weaker stimulant activity. The noradrenergic drugs, except phenylpropanolamine, generally act through a centrally mediated pathway in the hypothalamus that causes anorexia. Phenylpropanolamine, a racemic mixture of norephedrine esters, causes a release of norepinephrine throughout the body and stimulates hypothalamic adrenoreceptors to reduce appetite.

Suitable noradrenergic agents include, but are not limited to, diethylpropion such as TENUATE™ (1-propanone, 2-(diethylamino)-1-phenyl-, hydrochloride) commercially available from Merrell; mazindol (or 5-(p-chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol) such as SANOREX™ commercially available from Novartis or MAZANOR™ commercially available from Wyeth Ayerst; phenylpropanolamine (or Benzenemethanol, alpha-(1-aminoethyl)-, hydrochloride);

phentermine (or Phenol, 3-[[4,5-duhydro-1H-imidazol-2-yl)ethyl](4-methylphenyl)amino], monohydrochloride) such as ADIPEX-P™ commercially available from Lemmon, FASTIN™ commercially available from Smith-Kline Beecham and Ionamin™ commercially available from Medeva; phendimetrazine (or (2S,3S)-3,4-Dimethyl-2phenylmorpholine L-(+)-tartrate (1:1)) such as METRA™ commercially available from Forest, PLEGINE™ commercially available from Wyeth-Ayerst; PRELU-2™ commercially available from Boehringer Ingelheim, and STATOBEX™ commercially available from Lemmon; phendamine tartrate such as THEPHORIN™ (2,3,4,9-Tetrahydro-2-methyl-9-phenyl-1H-indenol[2,1-c]pyridine L-(+)-tartrate (1:1)) commercially available from Hoffmann-LaRoche; methamphetamine such as DESOXYN™ Tablets ((S)--N, (alpha)-dimethylbenzeneethanamine hydrochloride) commercially available from Abbott; and phendimetrazine tartrate such as BONTRIL™ Slow-Release Capsules (-3,4-Dimethyl-2-phenylmorpholine Tartrate) commercially available from Amarin.

Suitable non-limiting serotonergic agents include sibutramine such as MERIDIA™ capsules (a racemic mixture of the (+) and (-) enantiomers of cyclobutanemethanamine, 1-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-(alpha)-(2-methylpropyl)-, hydrochloride, monohydrate) commercially available from Knoll, fenfluramine such as Pondimin™ (Benzeneethanamine, N-ethyl-alpha-methyl-3-(trifluoromethyl)-, hydrochloride) commercially available from Robbins; dexfenfluramine such as Redux™ (Benzeneethanamine, N-ethyl-alpha-methyl-3-(trifluoromethyl)-, hydrochloride) commercially available from Interneuron. Fenfluramine and dexfenfluramine stimulate release of serotonin and inhibit its reuptake. Sibutramine inhibits the reuptake of serotonin, norepinephrine and dopamine, but does not stimulate secretion of serotonin.

Other serotonergic agents useful with the practice of the present invention include, but are not limited to, certain auoretic gene 5HT1a inhibitors (brain, serotonin) such as carbidopa and benserazide as disclosed by U.S. Pat. No. 6,207,699 which is incorporated herein by reference; and certain neurokinin 1 receptor antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors including fluoxetine, fluvoxamine, paroxtine, sertraline and other useful compounds as disclosed by U.S. Pat. No. 6,162,805 which is incorporated herein by reference. Other potential inhibitors that may be employed include 5HT2c inhibitors.

Other useful compounds for reducing energy intake include, but are not limited to, certain aryl-substituted cyclobutylalkylamines as disclosed by U.S. Pat. No. 6,127,424 which is incorporated herein by reference; certain trifluoromethylthiophenylethylamine derivatives as disclosed by U.S. Pat. No. 4,148,923 which is incorporated herein by reference; certain compounds as disclosed by U.S. Pat. No. 6,207,699 which is incorporated herein by reference; certain kainite or AMPA receptor antagonists as disclosed by U.S. Pat. No. 6,191,117 which is incorporated herein by reference; certain neuropeptide receptor subtype 5 as disclosed by U.S. Pat. No. 6,140,354 which is incorporated herein by reference; and certain alpha-blocking agents as disclosed by U.S. Pat. No. 4,239,763 which is incorporated herein by reference.

Moreover, several peptides and hormones regulate feeding behavior. For example, cholecystokinin and serotonin act to decrease appetite and food intake. Leptin, a hormone produced by fat cells, controls food intake and energy expenditure. In obese persons who are losing weight without medications, a decrease in weight is associated with a decrease in circulating levels of leptin, suggesting its role in weight homeostasis. Obese patients with high leptin levels are thought to have peripheral leptin resistance secondary to the down-regulation of leptin receptors. Non-limiting examples of useful compounds affecting feeding behavior include certain leptin-lipolysis stimulated receptors as disclosed by WO 01/21647 which is incorporated herein by reference; certain phosphodiesterase enzyme inhibitors as disclosed by WO 01/35970 which is incorporated herein by reference; certain compounds having nucleotide sequences of the mahogany gene as disclosed by WO 00/05373 which is incorporated herein by reference; and certain sapogenin compounds as disclosed by U.S. Pat. No. 4,680,289 which is incorporated herein by reference.

Other useful compounds include certain gamma peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) agonists as disclosed by WO 01/30343 and U.S. Pat. No. 6,033,656 which are incorporated herein by reference and certain polypeptides such as fibroblast growth factor-10 polypeptides as disclosed by WO 01/18210 which is incorporated herein by reference.

Moreover, monoamine oxidase inhibitors that decrease energy intake or increase energy expenditure are useful with the practice of the present invention. Suitable, but non-limiting examples of monoamine oxidase inhibitors include befloxatone, moclobemide, brofaromine, phenoxathine,

esuprone, befol, toloxatone, pirlindol, amiflamine, sercloremine, bazinaprine, lazabemide, milacemide, carcoazone and other certain compounds as disclosed by WO 01/12176 which is incorporated herein by reference.

Certain compounds that increase lipid metabolism are also useful with the practice of the present invention. Such compounds include, but are not limited to, useful evodiamine compounds as disclosed by U.S. Pat. No. 6,214,831 which is incorporated herein by reference.

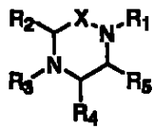
Nutrient partitioning agents and digestive inhibitors are another strategy in the treatment of obesity by interfering with the breakdown, digestion or absorption of dietary fat in the gastrointestinal tract. Gastric and pancreatic lipases aid in the digestion of dietary triglycerides by forming them into free fatty acids that are then absorbed in the small intestine. Inhibition of these enzymes leads to inhibition of the digestion of dietary triglycerides. Non-limiting examples include a lipase inhibitor, orlistat, such as XENICAL™ capsules ((S)-2-formylamino-4-methyl-pentanoic acid (S)-1-[[(2S, 3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-dodecyl ester) commercially available from Roche Laboratories and certain benzoxazinone compounds as described by WO 00/40247 which is incorporated herein by reference.

Agents that increase energy expenditure are also referred to as thermogenic medications. Non-limiting examples of suitable thermogenic medications include xanthines, such as caffeine and theophylline, selective β-3-adrenergic agonists for example certain compounds in U.S. Pat. No. 4,626,549 which is incorporated by reference herein, and α-2-adrenergic and growth hormones compounds as described in U.S. Pat. Nos. 4,937,267 and 5,120,713 which are incorporated by reference herein.

Generally, a total dosage of the above-described obesity control agents or medications, when used in combination with a compound of this invention can range from 0.1 to 3,000 mg/day, preferably from about 1 to 1,000 mg/day and more preferably from about 1 to 200 mg/day in single or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on such factors as the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the patient.

Agents or drugs employed for increasing food intake and/or body weight include appetite stimulants such as megastrol acetate, adrenocorticoids such as prednisolone and dexamethasone, cyproheptidine, serotonergic drugs such as fenfluramine, neuropeptide Y, and androgen antagonists such as flutamide, nilutamide, and zanoterone.

Compounds of the invention. As discussed hereafter in the synthetic schemes, one preferred method of making the compounds of the invention includes synthesis of a linear intermediate composed of chiral building blocks such as amino acid residues or derivatives, which intermediate includes the R_1 group and an R_2 group, and one of or, if provided, both an R_4 and R_5 group, as shown below. The linear intermediate is then cyclicized, and other groups, such as R_3, are then added. Thus in this embodiment R_1 and R_4 can be considered to be amino acid side chain moieties, as defined above. In other of the synthetic schemes, the linear intermediate includes the R_2 group, and one of R_4 or R_5, with the R_1 group synthetically added post-cyclization. In the synthetic methods the R_3 group is an amino acid residue or derivative, optionally with an amine capping group, second amino acid residue or derivative, or second amino acid residue or derivative and amine capping group. It may thus be seen that the compounds of the invention may be considered as a 6-membered ring compound of the formula:



wherein:

X is CH_2, C=O or C=S;

R_1 is an amino acid side chain moiety including at least one carbocyclic aromatic or non-aromatic ring or heterocyclic aromatic ring, and in a preferred embodiment includes a substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl or indole group;

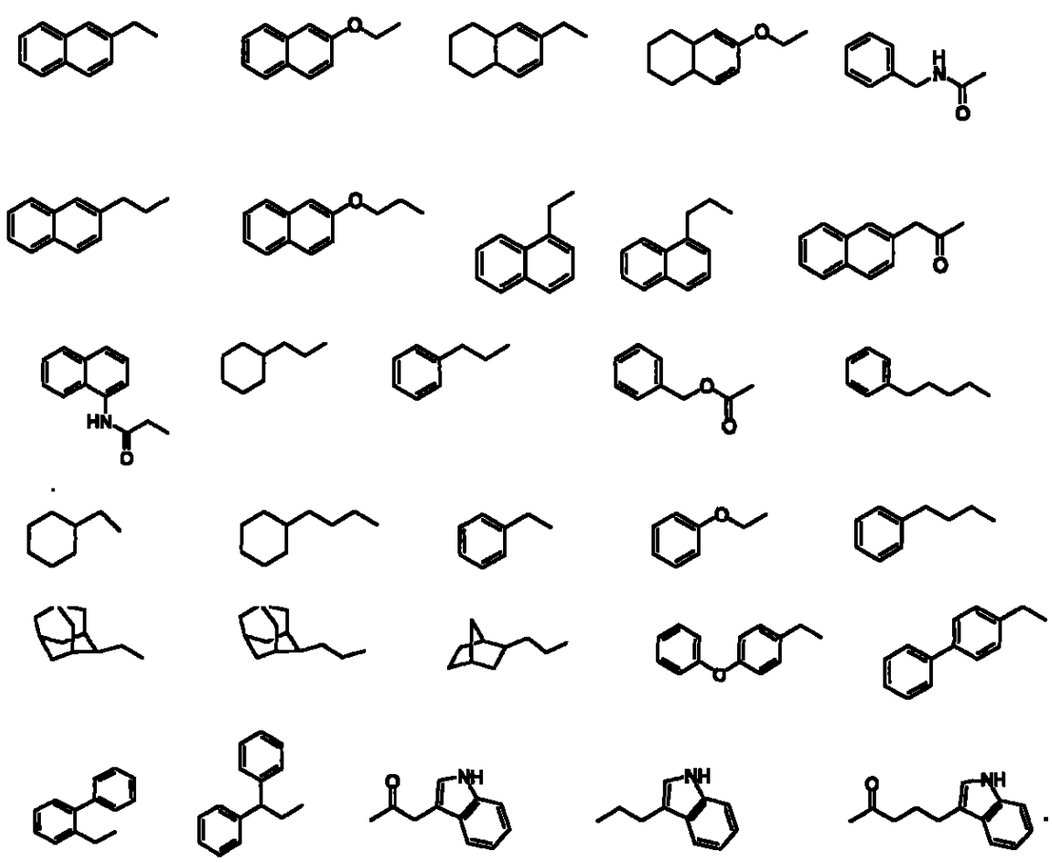
R_2 is an amino acid side chain moiety with at least one heteroatom cationic center, hydrogen bond donor or hydrogen bond acceptor, wherein the least one heteroatom is nitrogen or oxygen;

R_3 includes at least one amino acid residue with at least one carbocyclic aromatic ring and in a preferred embodiment, includes a substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl group; and

At least one of R_4 and R_5 is R_2 or a C_1 to C_8 aliphatic linear or branched chain.

It may readily be seen that the foregoing description is simplified, in that at each of R_2, R_4 and R_5 there is assumed to further be a hydrogen atom bound to the respective ring carbon.

Thus, by way of example, R_1 can be an amino acid side chain moiety, including but not limited to one of the following:



In any of the foregoing, it is understood that any ring may be substituted with one or more ring substitutents, such as hydroxyl, halogen, sulfonamide, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage.

Similarly, R_2 may be an amino acid side chain moiety, including but not limited to one of the following:

$-(CH_2)_4-NH_2$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=O)-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=O)-O-CH_3$,

$-(CH_2)_2-NH-C(=NH)-NH_2$,

$-(CH_2)_2-NH-C(=O)-NH_2$,

$-(CH_2)_4-NH-C(=O)-H$,

$-(CH_2)_4-NH-C(=O)-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=O)-NH-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-S(O_2)-NH_2$,

$-(CH_2)_3-NH-S(O_2)-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH_2$,

$-(CH_2)_2-C(=O)-NH_2$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3$,

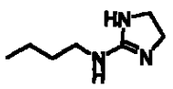
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3$,

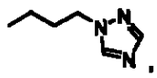
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH-(CH_3)_2$,

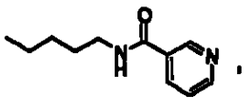
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$,

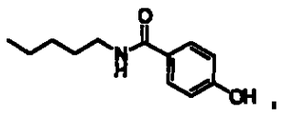
$-(CH_2)_4-NH-C(=O)-NH_2$,

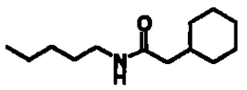
$-(CH_2)_4-NH-C(=NH)-NH_2$,

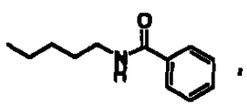


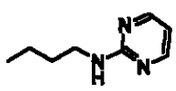


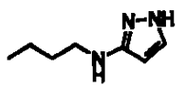


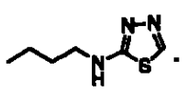
 ,

 ,

 ,

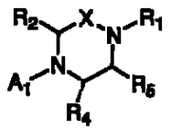
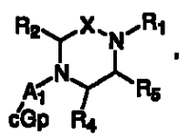
 ,

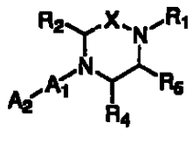
 , and

 .

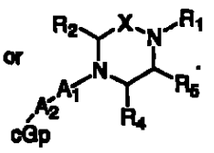
Particularly preferred are side chains of arginine, lysine and ornithine, including derivatives of arginine, lysine and ornithine.

R_3, which includes least one amino acid residue with at least one carbocyclic aromatic ring, may be of any of the formulas $-A_1$, $-A_1$-cGp, $-A_1-A_2$ or- A_1- A_2-cGp, where A_1 is an amino acid with an aromatic carbocyclic ring, A_2 is an L-amino acid, and cGp is an amine capping group. Thus for example it can be seen that the following compounds are contemplated and included within the invention:

 ,  ,



or

 .

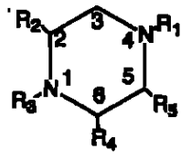
In a preferred embodiment, A_1 is a D-amino acid with an aromatic carbocyclic ring. Thus A_1 may be a D-isomer of Phe, Phe(2-Cl), Phe(4-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(2,4-diF), Phe(3,4-diCl), Phe(4-NO_2), Phe(4-Me), Phe(4-Phenyl), HPhe, Phe(4-F), Phe(4-Br), Phe(4-CF_3), Phe(3,4-diF), Phe(4-I), Phe(2-Cl, 4-Me), Phe(2-Me, 4-Cl), Phe(2-F, 4-Cl), Phe(2,4-diMe), Phe(2-Cl, 4-CF_3), or Phe(3,4-di-OMe). Alternatively, A_1 may be a D-isomer of Pgl, Trp, Nal 1, Nal 2, Bip, Dip, Bpa, Ser(Bzl), Ser(2-Naphthyl), Ser(Phenyl), Ser(4-Cl-Phenyl), Ser(2-Cl-Phenyl), Lys(Z), Lys(Z-2'Br), Lys(Bz), Thr(Bzl), Tic, Tiq, Cys(Bzl), Tyr(2,6-DiCl-Bzl) or Tyr(Bzl). A_2, where provided, can be an L-isomer of Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Achc, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp(3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpl, Disc, Dpr(beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, 2-Naphthylacetyl, (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-phenylPro, 5-phenylPro, Pyr, Sar, Tle, Tiq, Atc, Igl, Hyp(O-2-Naphthyl), Hyp(O-Phenyl), 2-Aic, Idc, 1-Aic, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naphthyl), Ser(Phenyl), Ser(4-Cl-Phenyl), Ser(2-Cl-Phenyl), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naphthyl), Thr(Phenyl), Thr(4-Cl-Phenyl), Thr(2-Cl-Phenyl), Nle, Leu, Ile, Val or Beta-Ala. The amine capping group cGp, where provided, can be methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, allyl, cyclopropane methyl, hexanoyl, heptanoyl, acetyl, propionoyl, butanoyl, phenylacetyl, cyclohexylacetyl, naphthylacetyl, cinnamoyl, phenyl, benzyl, benzoyl, 12-Ado, 7'-amino heptanoyl, 6-Ahx, Amc, 8-Aoc or polyethylene glycol.

Modulation of functional activity of the compounds of this invention. The efficacy and functional activity of compounds of this invention can be modulated by selection of the linker units and other substituents, such as R_4 and/or R_5 groups, which influence the conformational biasness of R_1 and R_3 groups. Efficacy and functional activity may be determined by any number of means, such as assaying the stimulation of adenyl cyclase in a cAMP assay as hereafter described.

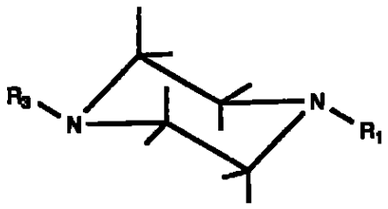
For example, the chemical nature of either or both the L_1 or L_3 linker units, and the incorporation of a substituent at one or more specific R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} or R_{5b} positions, can change otherwise identical compounds from a partial agonist to a full agonist as determined by adenyl cyclase assays in an hMCR-4 transfected HEK cell system. The nature and character of these changes is described, in part, in the following discussion.

A commercially available computer based molecular modeling software system, such as Alchemy (Tripos), can be used to study the conformational dynamics within the compounds of this invention. Studies using such a molecular modeling software system can explain, in part, the effect of changes such as the chemical nature of either or both the L_1 or L_3 linker units or the incorporation of a substituent at one or more specific R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} or R_{5b} positions on biological activity.

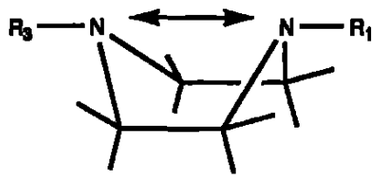
A piperazine ring can exhibit conformational dynamics between chair and boat conformations, with twisted chair and twisted boat conformations being special cases. In the following discussion, chair and boat conformations are used for purposes of illustration. Assume a piperazine, where X is CH_2, and a conventional ring atom numbering system as follows:



As may readily be seen, both the 1 and 4 position nitrogens are substituted with an R group. As a direct result thereof, the conformation of the ring is biased toward a chair conformation, because this conformation offers a very low likelihood of steric interactions involving aromatic R_1 and R_3 groups. This may be seen in the following illustration, wherein the equatorial placement of R_1 and R_3 in the Chair Form results in a conformationally preferred structure, while the close proximity of the ring nitrogens with R_1 and R_3 groups in the Boat Form (indicated by the double arrow) make the Boat Form conformationally disfavored.



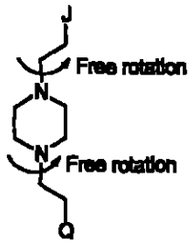
Chair Form



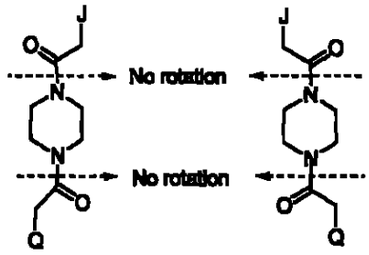
Boat Form

Furthermore, the nature of the 1, 4 ring nitrogens, and resulting bond angles, is determined by the nature of the L_1 and L_3 linkers. For example, both nitrogens are in the sp^3 configuration if L_1 and L_3 are of the $(CH_2)_y$ type. In this case, the R_1 and R_3 groups orient as equatorial groups on the

chair configuration and have a high degree of conformational freedom in space due to rotational freedom of C-C single bonds in these groups as shown:

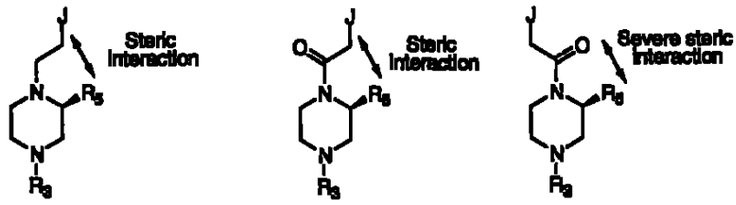


On the other hand both nitrogens exist in the sp^2 configuration if L_1 and L_3 have, for example, an initial carbonyl group, such as a linker unit of the $-C(=O)-(CH_2)_y-$ type. In this instance, the carbonyl groups of the ring nitrogen amide functions necessarily exist in one of two rigid forms, similar to *cis* or *trans* amide forms. This specific orientation of the carbonyl groups in turn restricts the orientation of the J and Q groups. Therefore, where L_1 and L_3 include an initial carbonyl group, the R_1 and R_3 groups have conformational orientations that are different from those in compounds without ring nitrogen amide functions, as shown below:

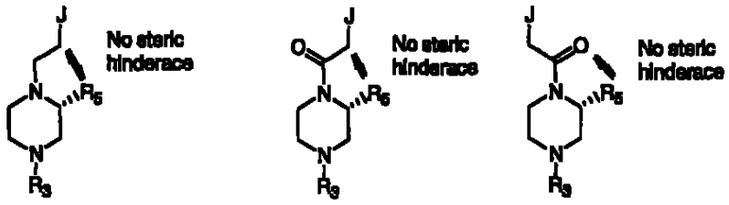


The inventors have surprisingly and unexpectedly found that selective orientation of the R_1 group in compounds of this invention, by the means discussed above, causes a shift or change in efficacy, such as determined by functional activity in an adenyl cyclase cell assay, but without significantly influencing receptor binding affinity. For example, compounds described herein where L_1 is attached to the ring nitrogen through an amide bond are full agonists with intrinsic activity at MC4-R ranging from 80 to 100% (see the compounds of Examples 38, 42, 43, 44 and 45). However, compounds described herein where L_1 is attached through an ethylene group are antagonists or partial agonists with significantly lower intrinsic activity, or have no intrinsic activity, either with or without loss of affinity for MC4-R (see the compounds of Examples 1, 2, 3, 4, 7 and 8).

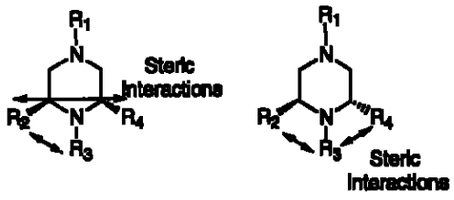
The substituents at position 5 and 6 of the piperazine ring also have a significant influence on the orientation of the R_1 and R_3 groups. For example an R_4 group in the general structure of this invention influences the spatial preference of the R_3 group, and likewise an R_5 group influences the spatial preference of the R_1 group. The major influence of these groups on biological activity is seen in a stereo-specific manner. For example, the presence of an R_5 substituent, such as methyl or isobutyl, in an (S)-configuration cause severe steric constraint on the J group in compounds where L_1 is a $-(CH_2)_y-$ linker unit. This is because both J as well as the (S)-configuration of the R_5 group are positioned in a close chemical space. Steric hindrance between these two groups causes perturbations in the overall orientation of the R_1 group, resulting in a structure that is less conducive to receptor affinity and functional efficacy of the compounds. Typically, a 5-15 fold loss of MC4-R affinity has been observed. Similarly, in compounds where L_1 is a $-C(=O)-(CH_2)_y-$ linker, the incorporation of an (S)-configuration of the R_5 group causes the amide carbonyl to position away from the R_5 group, again with a similar potential of steric interaction with J group. However, positioning of the L_1 carbonyl towards an (S)-configuration of the R_5 group is not possible due to severe steric interactions between these groups. These three situations can be shown as:



By contrast, incorporation of an R_5 substituent, such as methyl or isobutyl, in an (R)-configuration positions the R_5 group away from the R_1 group. Since there is no perturbation in the positioning of R_1 group, this causes no change in MC4-R receptor affinity and selectivity. These structures are shown as follows:



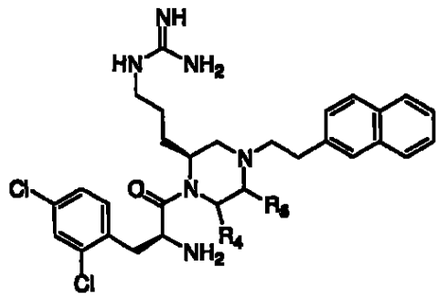
Incorporation of an R_4 substituent, such as methyl or isobutyl in either the (R)- or (S)-configuration at the position 6 of the piperazine ring cause severe steric constraint on the Q group in compounds where L_3 includes a carbonyl, such as a -C(=O)-$(CH_2)_y$- linker. This is because the spatial orientation of Q is already influenced by the presence of an R_2 group at the position 2 of the piperazine ring. Furthermore, the (S)-configuration R_2 and (R)-configuration R_4 groups are axially located. These groups have 1,3-diaxial steric interactions that distort the chair conformer of the piperazine ring. The R_4 group in its equatorial (S)-configuration form causes severe steric interaction with the carbonyl of the L_3 linker, as well as the Q group when L_3 is a linker unit such as -$(CH_2)_y$-. Therefore, incorporation of an R_4 group in either sterochemical orientation leads to compounds that have somewhat weaker receptor affinity (typically a 5-7 fold decrease has been observed). These three situations can be shown as:



It is evident from the foregoing that the incorporation of R_4 and/or R_6 groups can be employed to modify the functional efficacy of these high-affinity melanocortin compounds. These findings may be used, as described herein, to develop compounds that are agonists, weak partial agonists, mixed agonist-antagonists, antagonists or have no intrinsic activity, and which have utility as agents for modulation of energy homeostasis and feeding responses in mammals.

Steric interaction may be shown by reference to Fig. 1, showing the structure of a hypothetical compound wherein R_1 and R_3 are each phenylacetyl, R_2 is (S)-3-aminopropyl, and R_6 is (S)-isobutyl (Fig. 1A) or (R)-isobutyl (Fig. 1B). As may be seen from Fig. 1, there is significant steric interaction with (S)-isobutyl (Fig. 1A) where L_1 includes a carbonyl, but not with (R)-isobutyl.

Compounds which bind with high affinity, but which have low or no instrinsic activity, are illustrated by compounds of the following general structure which are disclosed herein.



Ex.	R_5	R_4	MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R	Ratio (MC1-R /MC4-R)	Intrinsic efficacy MC4-R
			Ki (nM)					
–	H	H	1198	97	3	259	399	37%
1	H	(R)-CH_3	1309	366	15	727	87	3%
4	H	(S)-CH_3	3185	551	21	602	152	11%
2	(R)-CH_3	H	1134	95	2	382	567	3%
3	(S)-CH_3	H	673	362	14	723	48	6%
8	(R)-Iso-Butyl	H	1364	87	4	160	341	0%
7	(S)-Iso-Butyl	H	5895	495	48	695	123	4%

The initial compound, wherein R_5 and R_4 are H, is disclosed as Example 129 in PCT/US02/25574, entitled *Peptidomimetics of Biologically Active Molecules*, filed on August 12, 2002, and incorporated herein by reference. In the foregoing table, intrinsic efficacy or activity less than about 10% is not distinguishable from no intrinsic activity. Thus, for example, the compound of Example 8 binds with high affinity (4 nM) at MC4-R, but has no intrinsic activity. The compound of Example 8 is accordingly inactive as to MC4-R in terms of agonist/antagonist status with respect to NDP-α-MSH.

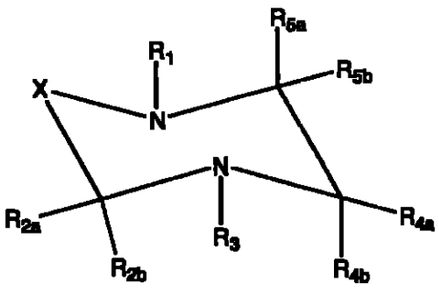
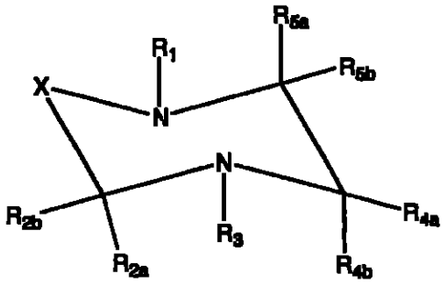
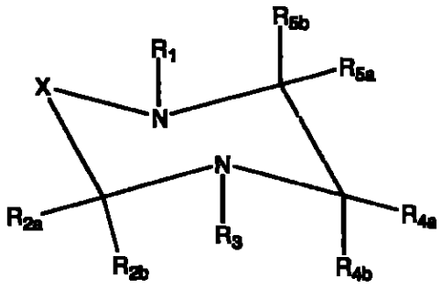
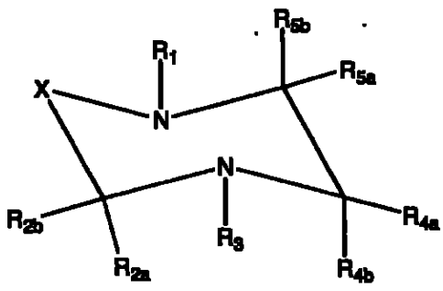
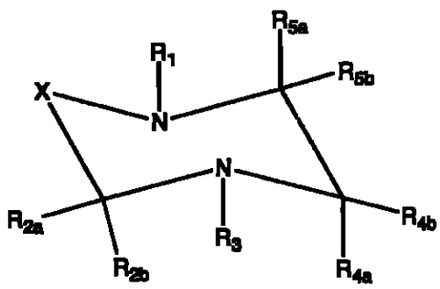
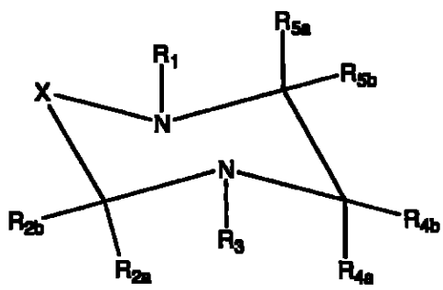
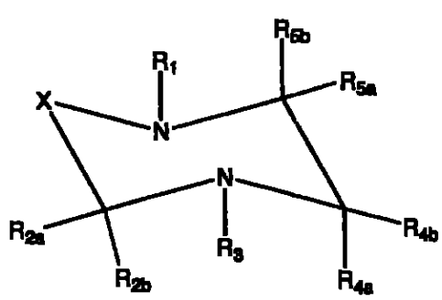
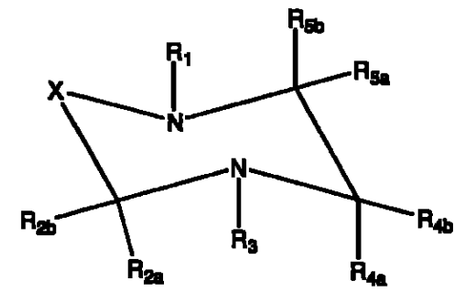
Synthetic Schemes. Distinct and separate methods for synthesis of piperazines and ketopiperazines are required. In many synthetic schemes, piperazine molecules as described herein cannot be obtained from ketopiperazine molecules or synthetic schemes as described herein. One obvious limitation to employing ketopiperazine synthetic schemes to synthesize piperazine molecules is that the presence of other reactive groups, such as amide, halogen and aromatic functional groups, can interfere with the process of reducing a ketopiperazine to a piperazine. Thus separate and different methods for the synthesis of piperazines were developed and are disclosed herein. Similarly, separate methods for the synthesis of ketopiperazines were also developed and are disclosed here.

One general strategy for either class of compounds includes developing a linear intermediate using chiral building blocks such as amino acid derivatives. The linear intermediate can be cyclized using a Mitsunobo reaction strategy (Mitsunobo, O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis* 1:1-28 (1981)), or by spontaneous cyclization through reactive groups such as a reaction between an amine and an aldehyde functional group or an amine and an ester functional group. In these cyclizations, the driving force for intramolecular reaction versus intermolecular reaction is the thermodynamically favored reaction forming a six-membered ring structure.

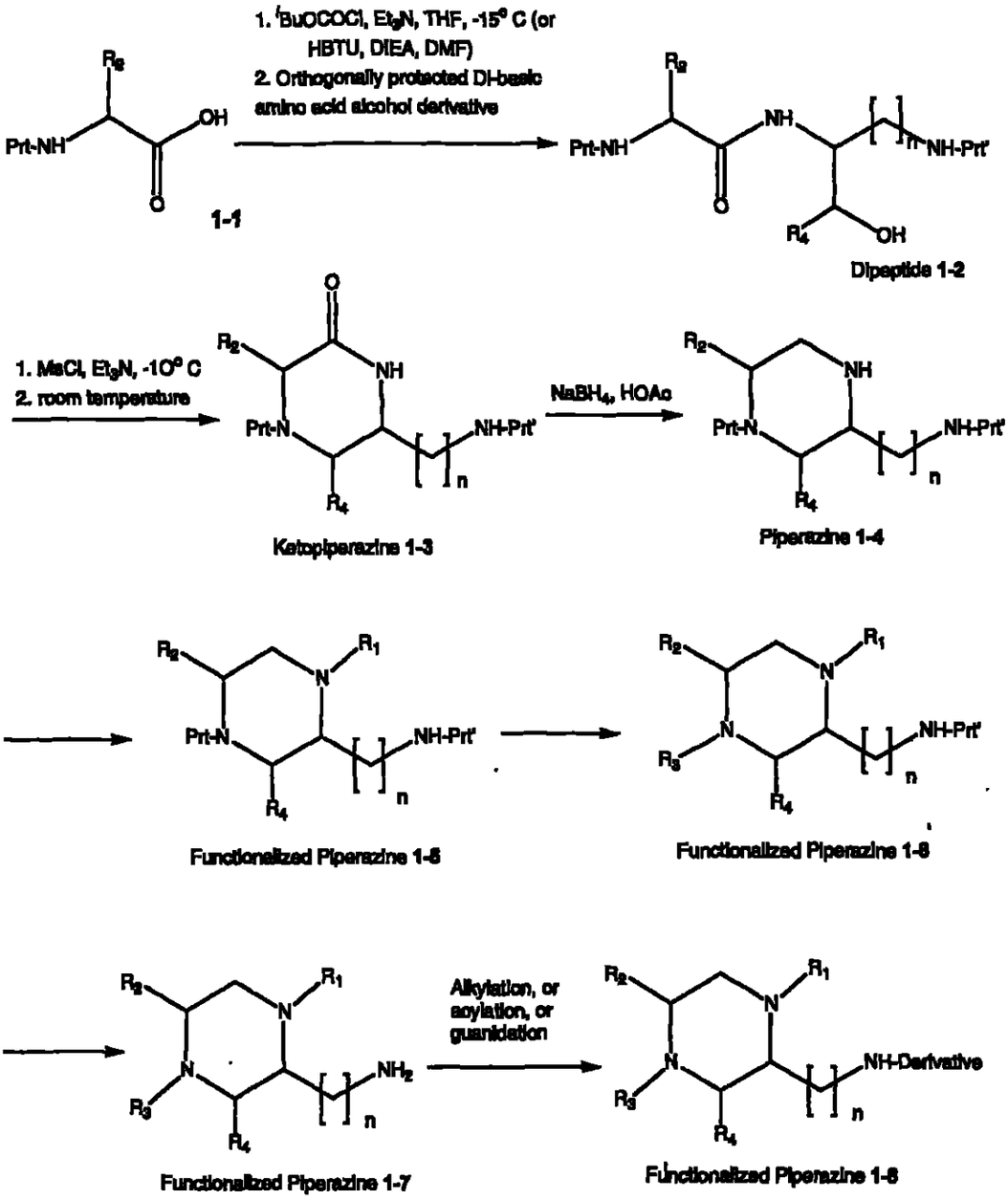
Scheme 4 presented hereafter is an example of a Mitsunobo reaction mediated cyclization. This methodology incorporates conditions that do not involve inversion or racemization of chiral centers, other than inversion of the chiral center on the carbon to which an -OH group is attached.

The methods disclosed herein thus allow for the synthesis of piperazine as well as ketopiperazine molecules with the diverse functionalities disclosed herein. Certain of the schemes further provide a facile approach to obtain compounds that differ at R_3 since this group is introduced after the cyclic intermediate has been synthesized.

The piperazine compounds of the invention have three stereocenters, such that at each of three distinct carbon atoms the molecule can assume any permissible sterochemical configuration, such that eight distinct stereo configurations (2^n where n is 3) are both possible and contemplated in this invention. Thus the invention includes compounds with stereo configurations as set forth below (where X is CH_2 or C=O). It is further understood that for the R_2, R_4 and R_5 positions, as heretofore defined, where a group other than hydrogen is provided for such position, that the position includes such group in one of R_{xa} or R_{xb}, and hydrogen in the remaining of R_{xa} or R_{xb}. Thus, for example, R_2 may be in either the R_{2a} or R_{2b} position, with the remaining position being hydrogen. In one embodiment, R_{2a} is $-(CH_2)_y-NH-C(=NH)-NH_2$ and R_{2b} is hydrogen, or vice versa, and so on. It may thus be seen that all possible stereochemical configurations are included within the disclosure of this invention.

Scheme 1: Synthesis Of Tetra- And Penta-Substituted Piperazines



Synthesis of Dipeptide (1-2): The dipeptide (1-2) synthesized in Scheme 1 employs an amino alcohol derivative of a suitable omega-protected alpha omega amino acid. This omega protecting group is orthogonal to the N-Prt group, such that one protecting group can be removed in

the presence of the other. 7.8 mL (56 mmol, 1.35 equiv) of TEA was added to a solution of 40 mmol of protected amino acid (1.1) in 200 mL dry THF, kept at -20° C under N_2, followed by the slow addition of 7.2 mL (55 mmol, 1.35 equiv) of IBCF. The reaction mixture was stirred for 5 minutes. 9.4 g (60 mmol, 1.5 equiv) of serine methyl ester hydrochloride or an amino alcohol derivative was added, followed by 8.4 mL (60 mmol, 1 equiv) of TEA, keeping the temperature below -20° C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at -10° C, and then allowed to warm to room temperature. 50 mL of 1 N hydrochloric acid was added, and the layers separated. The organic layer was concentrated, redissolved in 150 mL of EtOAc, and washed with 2 x 50 mL of 1 N hydrochloric acid, and 1x 50 mL saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The dipeptide (1-2) was purified by silica gel chromatography as necessary.

Alternate Synthesis of Dipeptide (1-2): The dipeptide can also be prepared by any common peptide synthesis protocol, such as for example using HBTU as the coupling reagent. To a solution of 14.3 mmol of protected amino acid (1-1) in 30 mL of dry dimethylformamide (DMF), kept at room temperature under N_2, was added 5.44 g (14.3 mmol, 1 equiv) of HBTU, followed by 7.5 mL (43.1 mmol, 3 equiv) of diisopropylethyl amine (DIEA). The solution was stirred for 5 minutes, and then 2.5 g (16.1 mmol, 1.1 equiv) of serine methyl ester hydrochloride was added in one portion. The solution was stirred at room temperature for 1 hour, diluted with 100 mL of diethyl ether, and washed with 2 x 50 mL of 1 N hydrochloric acid. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and the dipeptide (1-2) purified by silica gel chromatography as necessary.

Synthesis of ketopiperazine (1-3): To a solution of 5.75 mmol of dipeptide (1-2) in 40 mL of dry DCM, kept at -20° C under N_2, was added 1.0 mL (7.5 mmol, 1.3 equiv) of TEA, followed by the slow addition of 530 µL (6.9 mmol, 1.2 equiv) of methanesulfonyl chloride, keeping the temperature below -10° C. The mixture was stirred at -10° C for 15 minutes, and then allowed to warm to room temperature. It was stirred at room temperature until HPLC showed the reaction was completed. The reaction mixture was then concentrated and partitioned between 25 mL of ether and 25 mL of water. The organic layer was washed with 1 x 25 mL of water, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The product (1-3) was purified by silica gel chromatography as necessary.

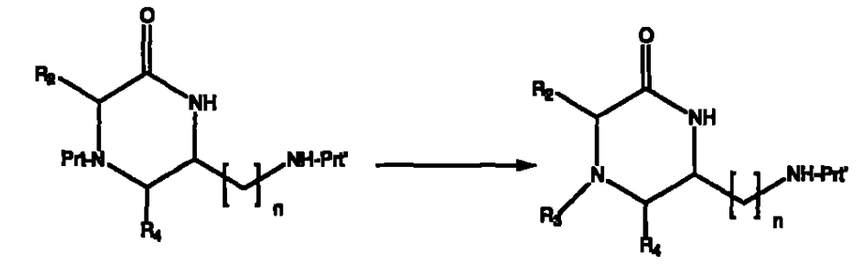
Synthesis of piperazine (1-4): To a solution of 2.9 mmol of ketopiperazine (1-3) in 7 mL of dioxane, kept at room temperature under N_2, was added 550 mg (14.5 mmol, 5 equiv) of sodium borohydride, followed by the slow addition of a solution of 820 mL (14.3 mmol, 5 equiv) of acetic acid in 2 mL of dioxane, and the suspension was then refluxed under N_2 for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then quenched by the slow addition of 1 N hydrochloric acid. The reaction mixture was diluted with 25 mL of EtOAc and 15 mL of water. The layers were separated, and the organic layer was dried over magnesium sulfate. The product (1-4) was purified by silica gel chromatography as necessary.

Synthesis of functionalized piperazine (1-5): The secondary amine functionality of piperazine (1-4) was reacted with a carboxylic acid derivative of a desired R_1 group (J-COOH) to establish an amide bond. Well-established standard methods of peptide synthesis can be employed. Alternatively, N-functionalization can also be achieved by treating a bromo or iodo derivative of an R_1 group (J-Br) with functionalized piperazine.

Synthesis of functionalized piperazine (1-6): The ring N-Prt group from compound (1-5) is removed and the free amine treated with Q-COOH or a corresponding Q-bromide to obtain 1-6.

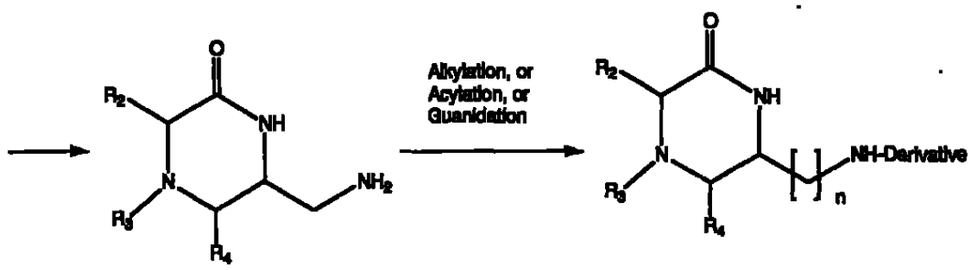
Synthesis of fully functionalized piperazine (1-7, and 1-8): The NH-Prt' group from the functionalized piperazine (1-6) is removed to give 1-7. The amine function of 1-7 can further be alkylated, guanidinated or acetylated using standard procedures to give compounds of the general structure 1-8. Alkylation can be accomplished by a reductive amination reaction with an aldehyde (for example, formaldehyde) under the conditions described in synthesis of 3-4, using alkyl bromide (for example, CH_3-Br), or acylation using a carboxylic acid (CH_3-COOH), with guanidation using triphenylphorphine, DIAD, and 1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)guanidine as reagents followed by removal of Boc groups as described in Scheme 5. A guanidation reaction can also be performed using 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (1.1 equiv) and silver nitrate (1.1 equiv) and NMM (2.2 equiv) as reagents in acetonitrile as discussed in Scheme 4.

Scheme 2: Synthesis Of Tetra- And Penta-Substituted Ketopiperazines



Ketopiperazine 1-3

Functionalized Ketopiperazine 2-1

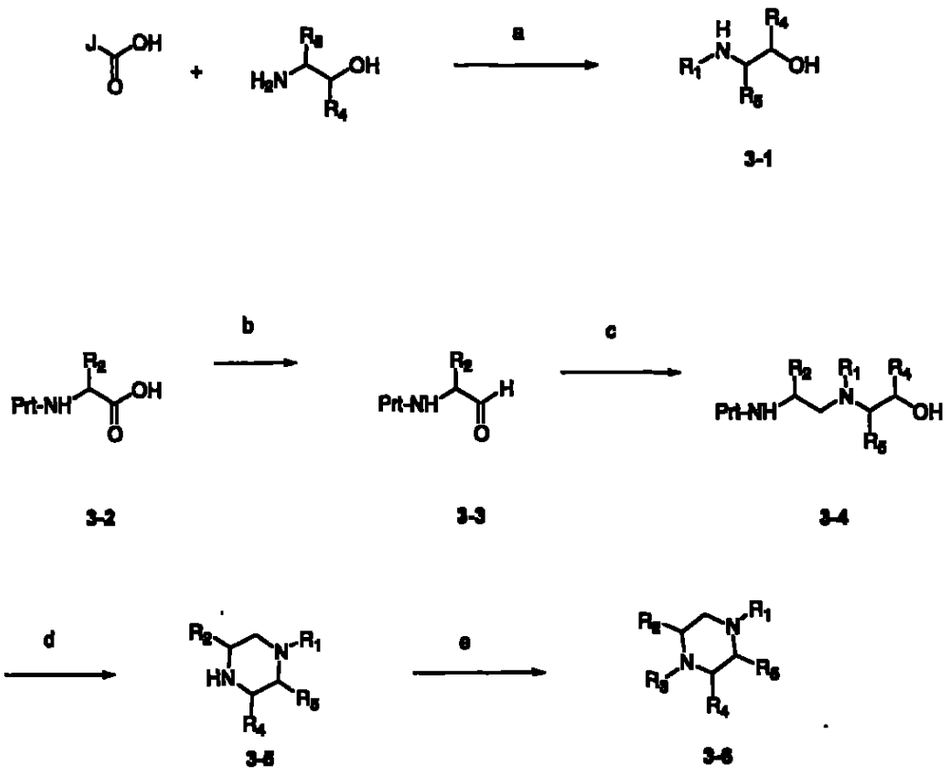


Functionalized Ketopiperazine 2-2

Functionalized Ketopiperazine 2-3

Synthesis of functionalized ketopiperazines (2-2 and 2-3): The NH-Prt' group in ketopiperazine (1-3) is removed and the resulting amine is processed further to introduce an R_3 group as generally described for the synthesis of substituted piperazine (1-6) in Scheme 1. The amine function of 2-2 can be introduced to produce compound 2-3 using a similar approach as described for the conversion of 1-7 to 1-8 in Scheme 1.

Scheme 3: Alternate Synthesis Of Tetra- And Penta-Substituted Piperazines



Reagents: (a) I) HOAt, EDC, DMF; II) $NaBH_4$, HOAc, Dioxane, reflux; (b) I) NHMeOMe, HCl, TBTU, NMM; II) LAH, THF; (c) 4A molecular sieves, Compound 3-1, $NaBCNH_3$, HOAc/THF; (d) I) 20% Et_2NH/EtOAc; II) Ph_3P, DIAD, THF; (e) I) Q-COOH, HOAt, DIC, DMF; II) TFA/DCM.

To a solution of J-COOH (e.g., naphthylacetic acid) and HOAt (1 equiv) in dry N, N-dimethylformamide was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodimide hydrochloride (1 equiv). After the mixture was stirred at room temperature for one-half hour, a chiral amino alcohol (e.g., (R)- or (S)-1-amino-2-propanol or (R)- or (S)-2-amino-1-propanol, affording a methyl group at R_5 or R_4, respectively) (1 equiv) was added. The reaction was continued for 16 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted by EtOAc twice. The organic layer was washed by 1 N hydrochloric acid twice, 1 N sodium hydroxide twice, brine and dried over sodium sulfate. After evaporation, the product was purified on silica gel column with 10% methanol in methylene chloride.

To this product (1 equiv) and sodium borohydride (5 equiv) in dioxane was added acetic acid (5 equiv) in dioxane slowly. After completion, the mixture was refluxed for 2 hours. The

reaction was quenched by water. The product was extracted from ether by 1 N hydrochloric acid. The pH value of the resulting aqueous solution was adjusted with potassium hydroxide to around 11, and the product extracted by ether three times. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated. The obtained compound 3-1 was used for next step reaction without further purification.

To an N-protected amino acid (3-2) (1 equiv), and N-methyl morpholine (1 equiv) in dry DCM was added TBTU (1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. A mixture of N,O-dimethylhydroxyamine hydrochloride (1.5 equiv) and NMM (1.5 equiv) in DCM was stirred for 30 minutes. These two mixtures were combined and stirred at room temperature for 18 hours. The organic solvent was evaporated and the residue loaded on a flash chromatograph column and eluted with EtOAc/hexane (2/1) to yield an N,O-dimethylhydroxyamide product. This product was dissolved in dry THF at 0° C and LAH (1 M in THF, 1.2 equiv) was added slowly. After 30 minutes the reaction was quenched by aqueous potassium hydrogen sulfate (1.2 equiv). THF was removed and ether was added. The solution was washed by 1 N HCl (2 times), aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under vacuum to give compound 3-3. Compound 3-3 was used for next step reaction without further purification.

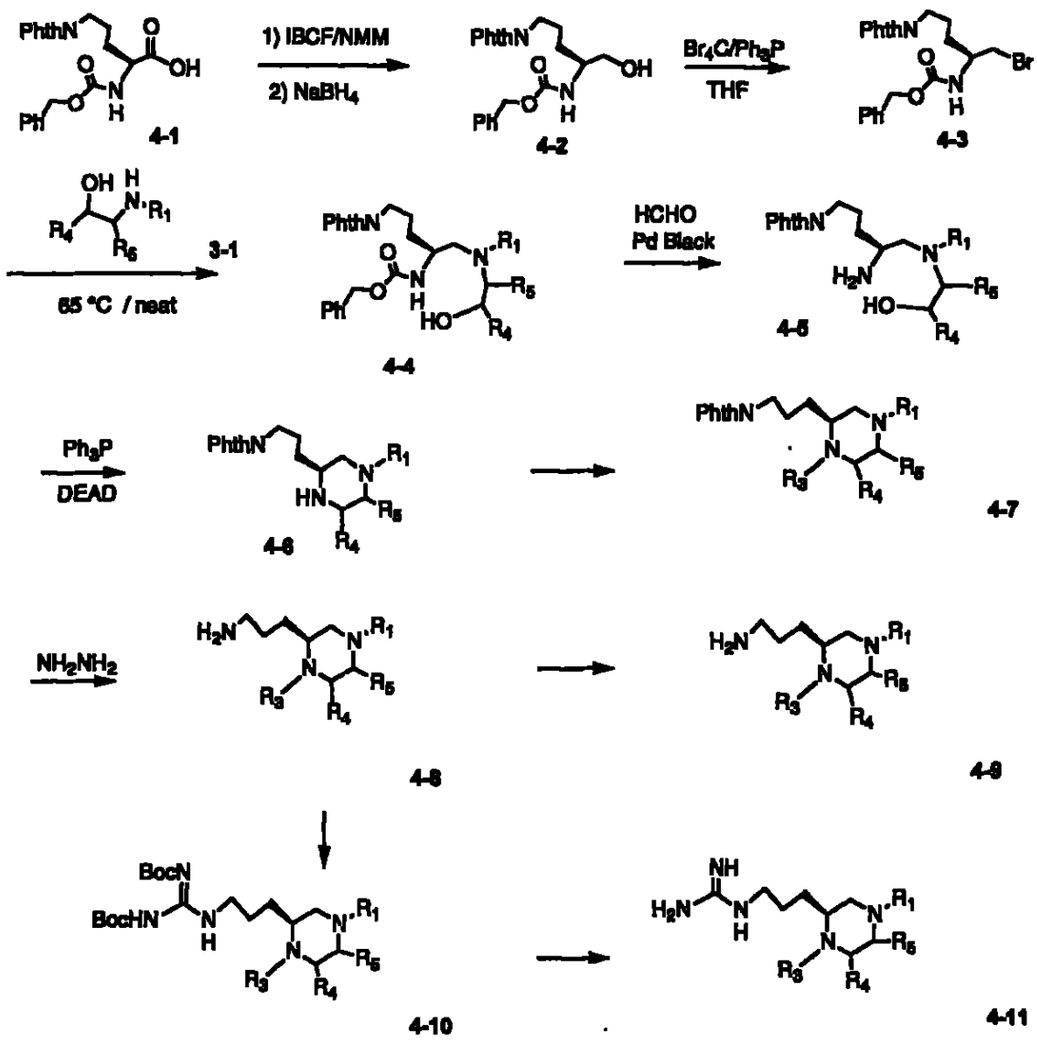
A mixture of compound 3-3 and compound 3-1 was stirred in the presence of activated 4Å molecular sieves (1 g) in dry THF (10% acetic acid) for 1 hour. Sodium cyanoborohydride (1 equiv, 1 M solution in THF) was added to this mixture. After 2 hours, solvent was evaporated and the desired product (3-4) was purified on silica gel column.

Compound 3-4 was treated with 20% diethylamine in EtOAc for 12 hours, with the solvent evaporated to dryness. The residue and TPP (3 equiv) was dissolved in dry THF. To this solution was added DIAD (3 equiv) in THF slowly at 0° C. The reaction was continued for 16 hours at room temperature. The product 3-5 was purified by silica gel column after evaporation of solvent.

The R_3 group was introduced in compound 3-5 by coupling it with an appropriate amino acid (2 equiv), such as D-Phe or a ring-substituted derivative or homolog thereof, by use of HOAt (2 equiv) and DIC (2 equiv) in N, N-dimethylformamide solution overnight at room temperature. Flash

chromatograph (EtOAc/hexane = 2) gave the product with protecting groups. The Fmoc group was removed by treatment with 20% diethyl amine in EtOAc, and the Boc group was removed by treatment with 30% TFA in methylene chloride for 1 hour, as applicable to the compounds. The final pure compounds (3-8) were obtained by purification on HPLC.

Scheme 4: Alternative Synthesis Of Piperazines



2-Benzyloxycarbonylamino-5-phthalimido-pentanoic acid (4-1) was synthesized from a mixture of Z-ornithine (1 equiv), *N*-carethoxy-phthalimide (1equiv), and TEA (1.2 equiv) in dry THF and refluxed overnight. The solvent was evaporated *in vacuo*, the residue dissolved in EtOAc, and washed successively with 1 N HCl, water, brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated *in vacuo* to afford the crude product, which was used for the next reaction without further purification.

The crude product (4-1) was dissolved in 5 mL of THF and to the solution was added NMM (1 equiv). The solution was cooled to -15° C with a salt-ice bath, and IBCF (1 equiv) added. After 10 minutes, the reaction mixture was filtered to remove formed solid salt. The solid was washed twice with adequate amounts of THF. The filtrate was cooled to -10° C and to it was added $NaBH_4$ (1.5 equiv) in water. The reaction mixture was stirred for another 15 minutes, and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and washed successively with 10% citric acid, saturated $NaHCO_3$, H_2O and saturated NaCl, and then dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified with column chromatography eluted with 1:1 EtOAc:hexanes. The purified product, [4-Phthalimido-1-hydroxymethyl-butyl]-carbamic acid benzyl ester (4-2), is obtained as a white solid.

At -20° C under N_2 to the suspension of 4-2 and TPP (1.5 equiv) in toluene was added tetrabromocarbon (1.1 equiv) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography eluted with hexanes and EtOAc (2:1). The purified product, [1-Bromomethyl-4-phthalimido-butyl]-carbamic acid benzyl ester (4-3), was obtained as a white solid.

A mixture of 4-3 and an aminoalcohol (3-1) synthesized according to Scheme 3 (2 equiv) in DCM was stirred at 65° C. The solvent was evaporated and the dried reaction mixture heated at 65° C for 2 hours. The formed crude product was purified by column chromatography and eluted with hexanes (EtOAc 1:2) to give 4-4.

At room temperature under nitrogen a mixture of 4-4 (0.41 mmol) and palladium black (80 mg) in 21 mL of 4% HCHO in methanol is stirred vigorously for 1 hour. The reaction mixture is filtered and the filtrate neutralized with saturated $NaHCO_3$. The methanol is evaporated and the

residue dissolved in EtOAc and washed successively with saturated $NaHCO_3$, water and saturated NaCl, then dried ($MgSO_4$) and evaporated. The product 4-5 is collected as a white solid.

At 0° C under nitrogen to the mixture of 4-5 and TPP (1.5 equiv) in anhydrous THF was added diethyl azodicarbonate (1.1 equiv) in anhydrous THF. After stirring at room temperature for 4 hours, the reaction mixture was evaporated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography. The product 4-6 was obtained.

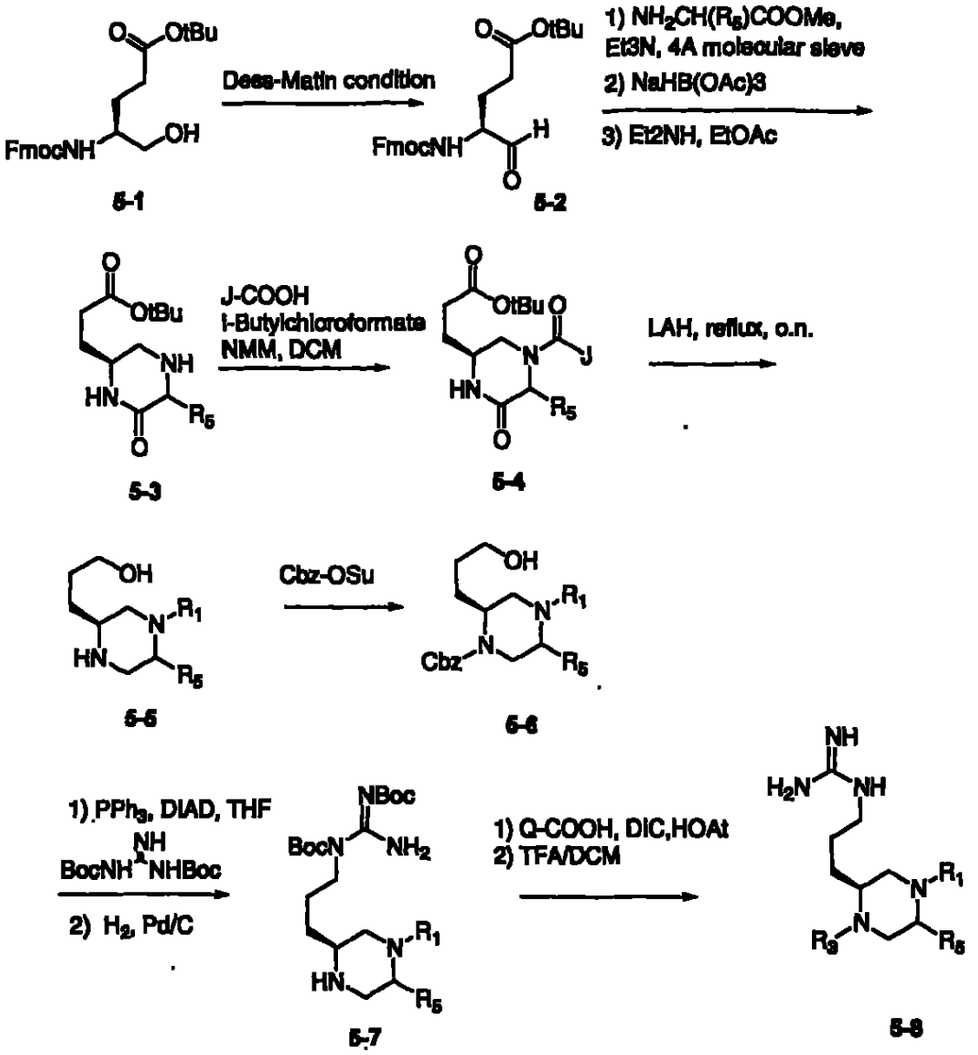
To a mixture of 4-6 (1 equiv), a desired carboxylic acid or appropriate protected amino acid residue, including without limitation ring-substituted D-Phe analogs and homologs (2 equiv), and HOAt (2 equiv) in DMF was added diisopropylcarbolmide (2 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography (eluted with hexanes, EtOAc 1:2). The purified product 4-7 was obtained as a white solid.

A solution of 4-7 in 10 mL of 0.2 M hydrazine in methanol was stirred at room temperature for 19 hours. Mass spectroscopy showed no starting material left in the reaction mixture. The reaction mixture was evaporated and co-evaporated three times with methanol and once with EtOAc, then dried under high vacuum for 2 days. The crude product 4-8 was used for the next reaction without further purification.

10 mg of the crude product 4-8 was treated with 3 mL of 33% TFA in DCM at room temperature for 2.5 hours. The solvent was removed by evaporation and the crude product purified by HPLC (10-90-60, in an acetonitrile-water gradient flow). After lyophilization of the collected fractions, the product 4-9 was obtained as white solid.

Alternatively, the crude product 4-8 was reacted with 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (1.1 equiv) and silver nitrate (1.1 equiv) and NMM (2.2 equiv) in 5 mL of acetonitrile at room temperature for 24 hours, followed by evaporation to remove the solvent and column chromatography purification to produce the 4-10. Product 4-10 was treated with 33% TFA in DCM at room temperature for 2 hours and the reaction mixture concentrated and purified with HPLC to give the final compound 4-11.

Scheme 5: Alternative Synthesis Of Tetra-Substituted Piperazines



To a solution of compound Fmoc-Glutamol(OBut) (5-1) in DCM was added 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (1.1 equiv) in portions. After stirring for 30 minutes at room temperature, the solution was diluted by ether, followed by addition of 25% sodium thiosulphate in an aqueous solution saturated with sodium bicarbonate. The mixture was stirred for an additional 5 minutes and the desired compound was extracted by EtOAc. The organic layer was washed by saturated bicarbonate solution, water and subsequently dried over magnesium sulfate. After

evaporation of solvent, compound 5-2 was obtained for the next step reaction without further purification.

A mixture of compound 5-2, (R)- or (S)-amino acid methyl ester (1 equiv), or another selected amino acid methyl ester, such as an alpha amino acid with its side chain appearing as R_6 in the final compound 5-8, and TEA (1 equiv) in the presence of a 4Å molecular sieve in dry THF was stirred for two hours. After addition of sodium triacetoxyborohydride (1.5 equiv) the mixture was stirred for an additional 16 hours. The solid was removed by filtration and the product extracted by EtOAc from water. The organic layer was dried over sodium sulfate. After evaporation of solvent the residue was dissolved in EtOAc containing 20% diethylamine. The reaction was carried out for 16 hours and solvent removed under vacuum. The product 5-3 was obtained after purification by chromatography.

To a solution of a desired carboxylic acid (1 equiv), or a related acid constituting itself as R_1 in the final compound 5-8, and N-methylmorpholine (1 equiv) in DCM at -15° C was added isopropyl chloroformate (1 equiv) slowly. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and compound 5-3 was subsequently added. After 30 minutes the reaction temperature was raised to room temperature and the mixture was stirred for 16 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified on column to yield compound 5-4.

To the solution of compound 5-4 in THF was added LAH (in THF, 4.5 equiv) slowly. The reaction was conducted at room temperature for 2 hours and refluxing temperature for 16 hours. After cooling, the reaction mixture was treated with water, 15% sodium hydroxide and subsequently water. The white solids were removed by filtration and solvent was evaporated. The residue contained compound 5-5, which was used for the next step reaction without further purification.

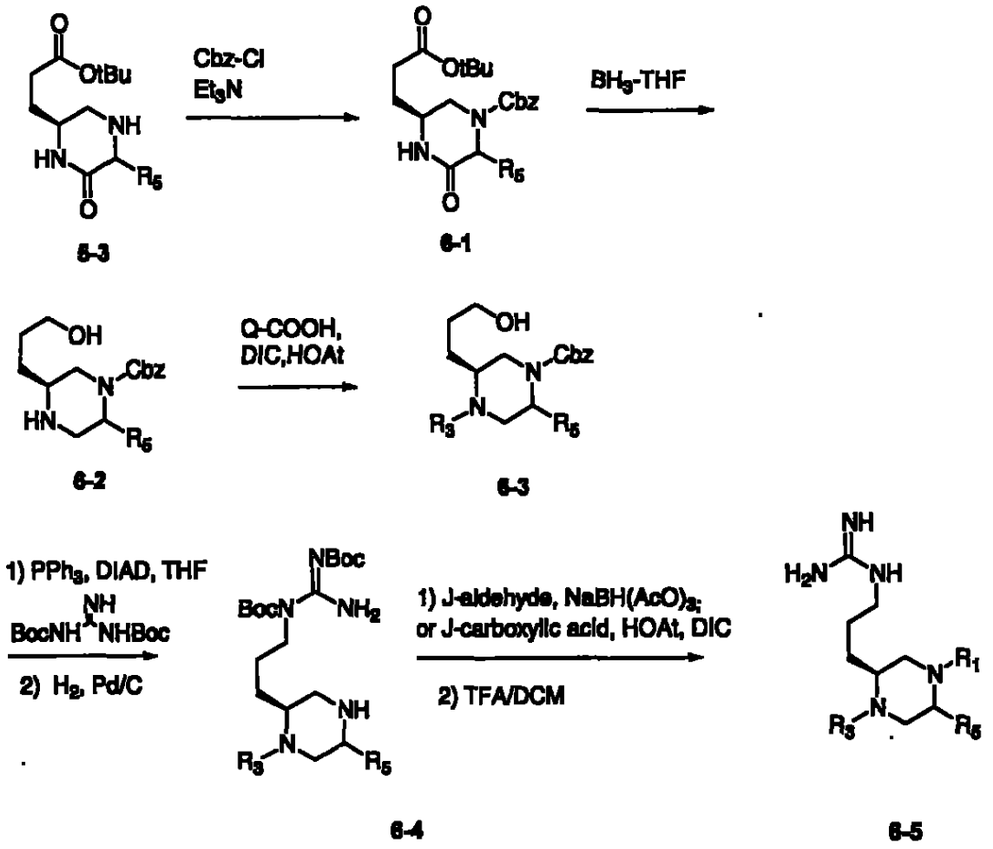
Compound 5-5 and N-(benzyloxylcarbonyloxy)succinimide (1.5 equiv) was dissolved in acetonitrile. The mixture was stirred for 16 hours. The solvent was evaporated and residue was re-dissolved in methanol. To this solution was added 1 N sodium hydroxide (1.5 equiv). The mixture was stirred for additional 16 hours. After evaporation of solvent the residue was purified on column to yield compound 5-6.

To a mixture of compound 5-6, triphenylphorphine (3 equiv) and 1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)guanidine (3 equiv) in toluene was added DIAD (3 equiv) slowly at 0° C. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. After evaporation of solvent the residue was purified on a column to give the desired compound. This compound was subject to treatment with hydrogen in the presence of a catalytic amount of palladium on carbon (10%) in methanol. After 16 hours the solvent was evaporated and the residue was purified on a column to give compound 5-7.

Compound 5-7 was coupled with desired amino acids (2 equiv) by use of HOAt (2 equiv) and DIC (2 equiv) in N, N-dimethylformamide solution overnight at room temperature to introduce the desired R_5 moiety in the molecule. Flash chromatograph gave the product with protecting groups. The Fmoc group was removed by treatment with 20% diethyl amine in EtOAc and the Boc group was removed by treatment with 30% TFA in methylene chloride for 1 hour, as applicable to the specific compounds. The final pure compound (5-8) was obtained by purification on HPLC.

The alkyl groups on the amino group of D-4-Cl-phenylalanine moiety in Examples 31, 32, 33 and 34 were were introduced by reductive amination as described for the synthesis of compound 3-4.

Scheme 6: Alternative Synthesis Of Tetra-Substituted Piperazines



To a solution of compound 5-3 and TEA (1 equiv) in DCM at 0° C benzyl chloroformate (1 equiv) was added slowly. The reaction was carried out overnight. After evaporation of solvent the product was purified on column to give 6-1.

Compound 6-1 was dissolved in dry THF, to which borane in THF (1 M solution, 5 equiv total) was added. This solution was stirred for 16 hours. The reaction was quenched with 1 N HCl and the solution was subsequently neutralized by 1 N NaOH. The product was extracted by EtOAc and the organic layer was washed by water, brine and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated and the dried product 6-2 was used for next step reaction.

Compound 6-2 was coupled with desired amino acids (1.5 equiv) by use of HOAt (1.5 equiv) and DIC (1.5 equiv) in N, N-dimethylformamide solution overnight at room temperature. Flash chromatograph gave the product with protecting groups (6-3).

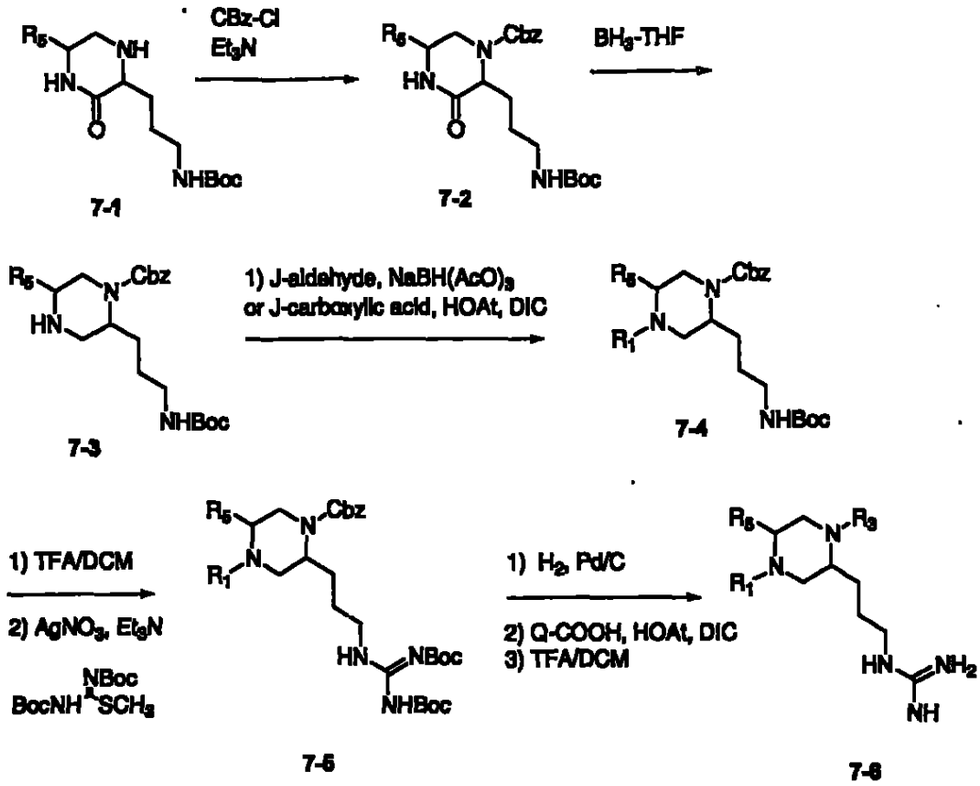
To a mixture of compound 6-3, triphenylphorphine (3 equiv) and 1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)guanidine (3 equiv) in toluene was added DIAD (3 equiv) slowly at 0° C. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. After evaporation of solvent the residue was purified on a column to give the desired compound. This compound was subject to treatment with hydrogen in the presence of a catalytic amount of palladium on carbon (10%) in methanol. After 16 hours the solvent was evaporated and the residue was purified on a column to give compound 6-4. This was reacted in one of the two following different ways to give the final compound:

(a) Reaction of compound 6-4 with J-aldehydes: A mixture of compound 6-4 and J-aldehyde (1 equiv) in the presence of a 4Å molecular sieve in dry THF was stirred for two hours. After addition of sodium triacetoxyborohydride (1.5 equiv) the mixture was stirred for an additional 16 hours. The solid was removed by filtration and the solvent was evaporated. The residue was purified on column to give the desired compound with Boc protecting groups.

(b) Reaction of compound 6-4 with J-carboxylic acids: Compound 6-4 was coupled with J-carboxylic acid (1.5 equiv) by use of HOAt (1.5 equiv) and DIC (1.5 equiv) in N, N-dimethylformamide solution overnight at room temperature. Flash chromatograph gave the product with Boc protecting groups.

In either of the foregoing cases, the compounds with Boc groups were subjected to treatment with TFA/DCM (50/50) for one hour. After evaporation of solvent the final compound 6-5 was purified on HPLC.

Scheme 7: Alternative Synthesis Of Tetra-Substituted Piperazines

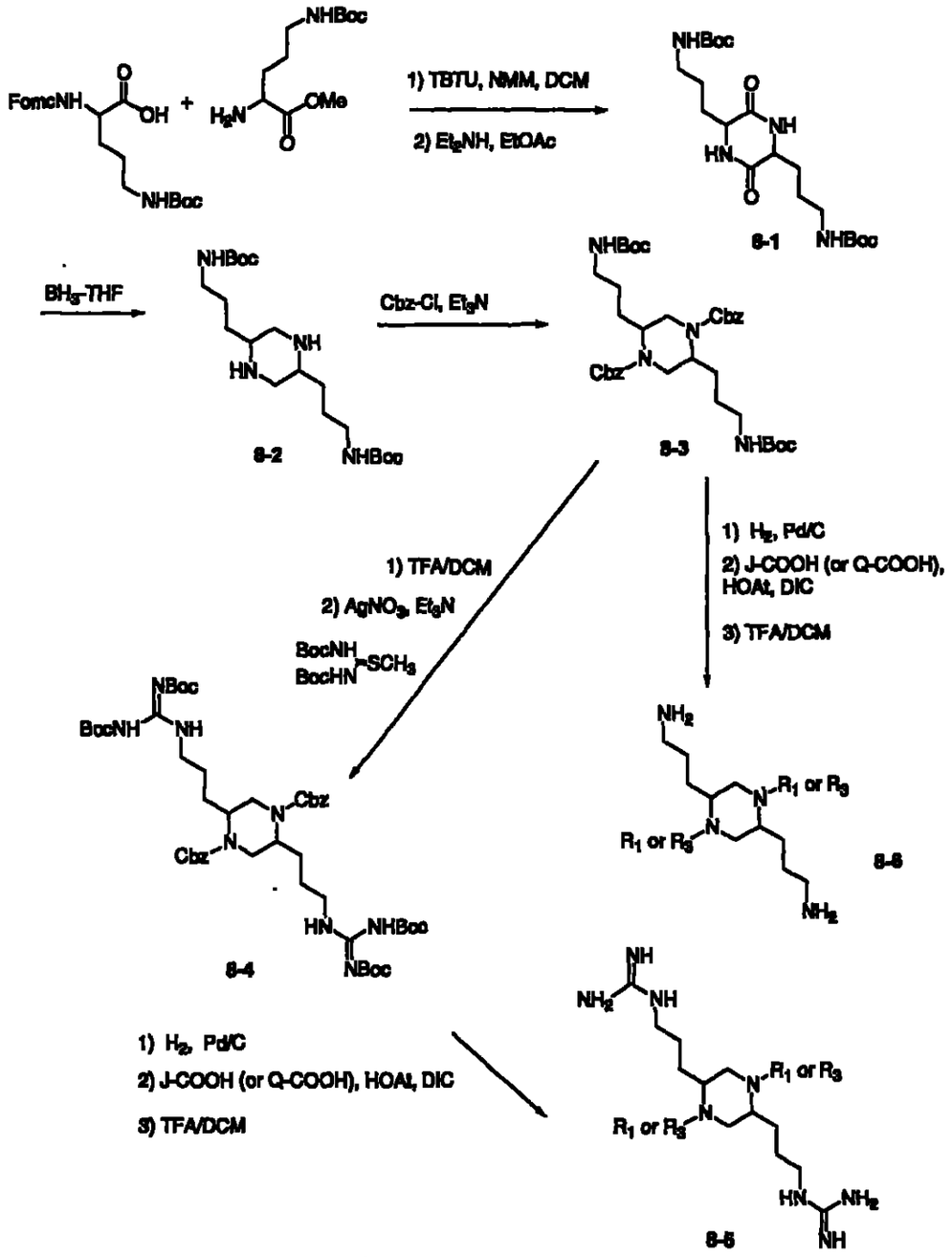


Compound 7-1 is synthesized by the methods described for compound 5-3. The starting material is an (R)- or (S)-isomer of Fmoc-alaninol. The aldehyde thus obtained is subsequently reacted with Orn(Boc)-OMe under reductive amination conditions, and with cyclization gives compound 7-1 after removal of the Fmoc group. Thereafter compound 7-2 is synthesized by a method similar to that described for compound 6-1; compound 7-3 is synthesized by a method similar to that described for compound 6-2; compound 7-4 is synthesized by a method similar to that described for compound 6-5; and compound 7-5 is synthesized by a method similar to that described for compound 4-10.

Compound 7-5 is treated with hydrogen in the presence of catalytic amounts of palladium on carbon in a suitable solvent at room temperature for 16 hours. After filtration the solvent is evaporated and the resulting compound is processed to give compound 7-6 in a manner similar to that described for synthesis of compound 5-8.

The resulting compound 7-6 illustrates an alternative route for making an enantomeric form of the compounds. However, depending on selection of the chiral starting materials, similar results and other stereoisomers can be obtained by any of the synthetic schemes disclosed.

Scheme 8: Alternative Synthesis Of Tetra-Substituted Piperazines

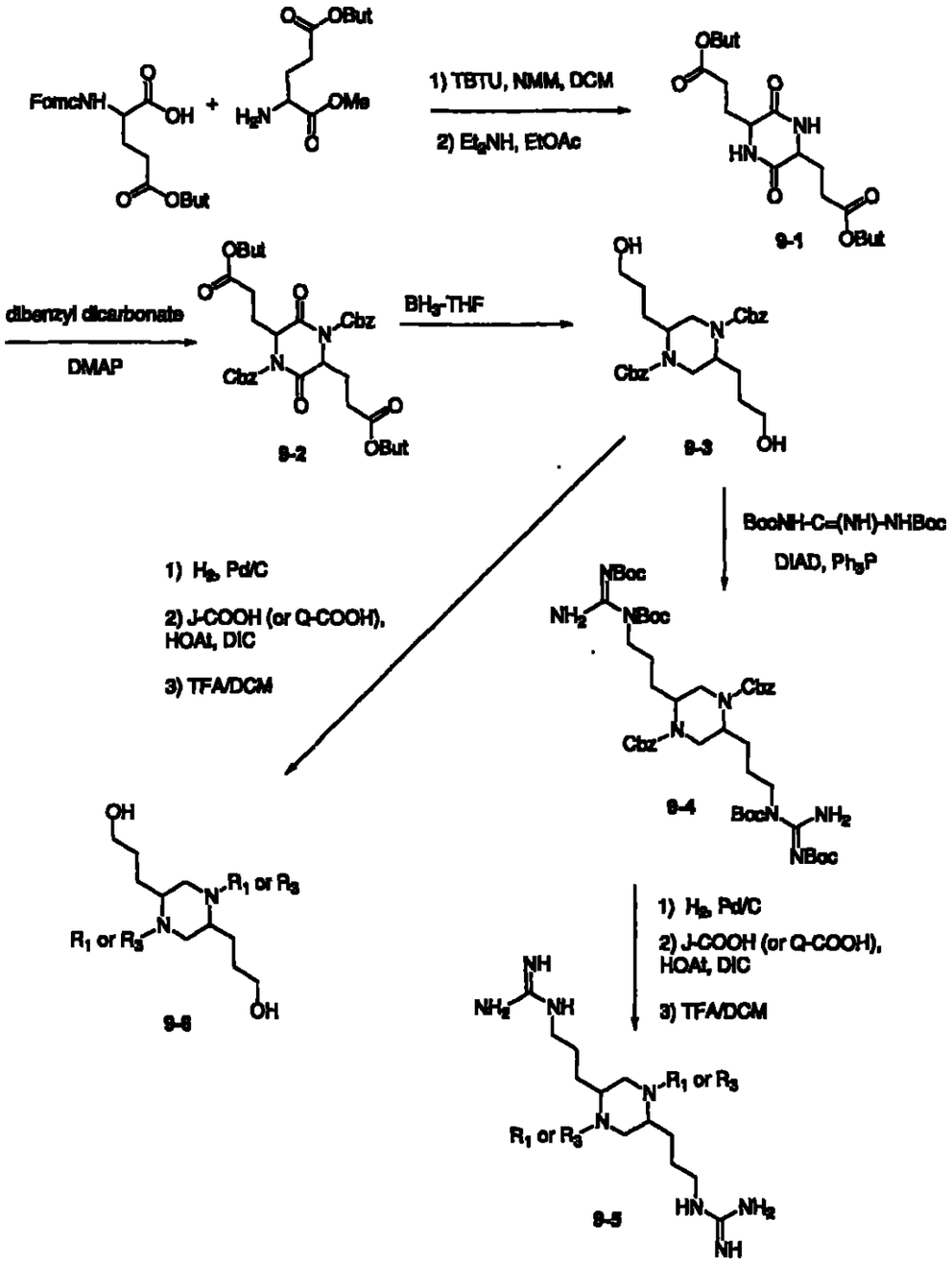


To Fmoc-Orn(Boc)-OH and NMM (1 equiv) in dry DCM is added TBTU (1 equiv). The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. Separately, a mixture of Orn(Boc)-OMe

hydrochloride (1 equiv) and NMM (1 equiv) in DCM is stirred for 30 minutes. These two mixtures are combined and stirred at room temperature for 16 hours. The organic solvent is evaporated and the residue is extracted by EtOAc. The organic layer is washed by 1 N NaOH, water, 1 N HCl, water, and brine and then dried over sodium sulfate. After removal of the solvent the compound is treated with 20% diethyl amine in EtOAc for 16 hours. The solvent is evaporated and the residue is purified on column to give compound 8-1. Thereafter, compound 8-2 is synthesized by a method similar to that described for compound 6-2; compound 8-3 is synthesized by a method similar to that described for compound 6-1; compound 8-4 is synthesized by a method similar to that described for compound 4-10; and compound 8-5 is synthesized by a method similar to that described for compound 7-6. Alternatively, 8-3 can be processed directly to 8-6 as shown to get compounds that have amino groups instead of guanidines.

Compound 8-5 and 8-6 thus has two identical R_1 groups, or alternatively has two identical R_3 groups, and further has two identical R_2 groups. Compounds of Scheme 8 are thus special cases of the general formula, in which the group corresponding to R_5 is identical to the group corresponding to R_2.

Scheme 9: Alternative Synthesis Of Tetra-Substituted Piperazines



To Fmoc-Glu(Boc)-OH and NMM (1 equiv) in dry DCM is added TBTU (1 equiv). The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. Separately, a mixture of Glu(Boc)-OMe hydrochloride (1 equiv) and NMM (1 equiv) in DCM is stirred for 30 minutes. These two mixtures

are combined and stirred at room temperature for 16 hours. The organic solvent is evaporated and the residue is extracted by EtOAc. The organic layer is washed by aqueous sodium bicarbonate, water, 1 N HCl, water, and brine and then dried over sodium sulfate. After removal of the solvent the compound is treated with 30% diethyl amine in EtOAc for 5 hours. The solvent is evaporated and the residue is dissolved in DMF and the solution is heated at 60° C for 16 hours. The solvent is evaporated and the solid is washed by EtOAc. The collected solid 9-1 is dried under vacuum and used for the next step reaction.

To the solution of 9-1 in DMF was added 4-dimethylaminopyridine (2 equiv) and dibenzyl dicarbonate (2 equiv). The reaction is carried out for 16 hour at room temperature. After removal of solvent the residue is purified on silica gel column to give product 9-2.

Compound 9-3 is synthesized by a method similar to that described for compound 6-2.

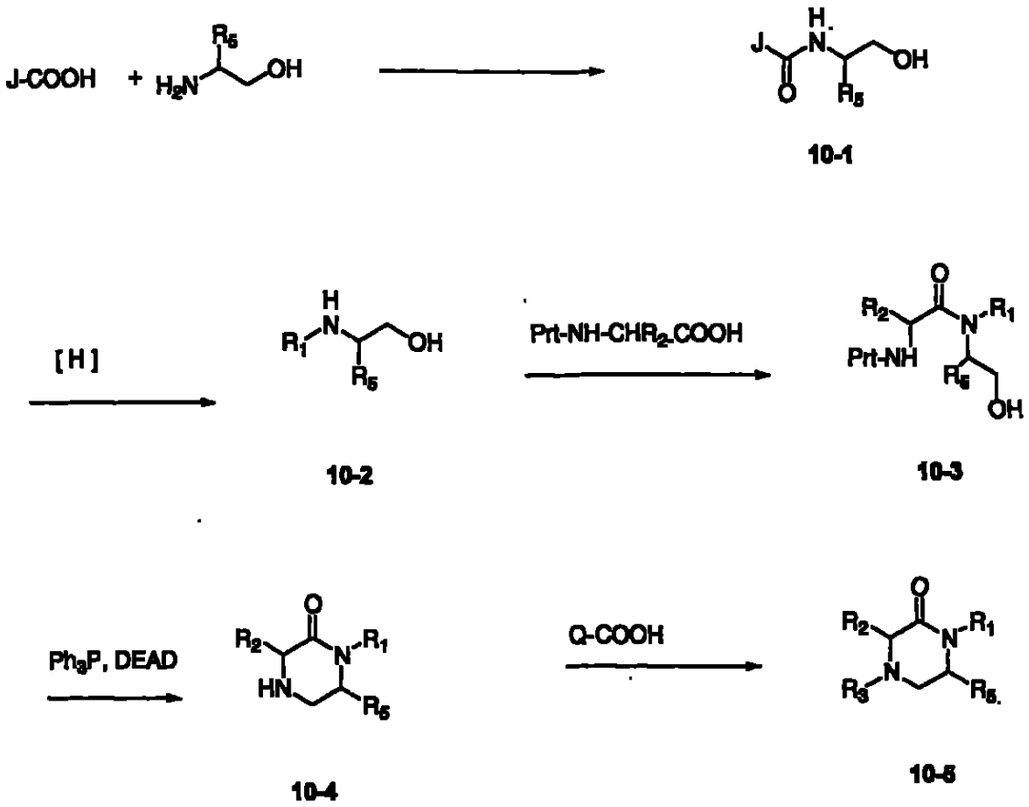
Compound 9-4 is synthesized by a method similar to that described for compound 6-4.

Compound 9-5 is synthesized by a method similar to that described for compound 7-6.

Alternatively 9-3 can be processed in a manner similar to synthesis of compound 9-5 from 9-4 to give 9-6.

Compounds 9-5 and 9-6 thus has two identical R_1 groups, or alternatively has two identical R_3 groups, at the R_1 and R_3 positions, and further has two identical R_2 groups, at the R_2 and R_5 positions. Compounds of Scheme 9 are thus special cases of the general formula, in which the group corresponding to R_5 is identical to the group corresponding to R_2.

Scheme 10: Alternative Synthesis Of Ketopiperazines



To a solution of carboxylic acid and HOAt (1 equiv) in dry N, N-dimethylformamide is added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodimide hydrochloride (1 equiv). After the mixture is stirred at room temperature for half an hour, 1 or 2-substituted ethanolamine (1.5 equiv) is added. The reaction is continued for 16 hours. The reaction mixture is poured into water and extracted by EtOAc twice. The organic layer is washed by 1 N hydrochloric acid twice, 1 N sodium hydroxide twice, brine and dried over sodium sulfate. After evaporated the solvent the product (10-1) is purified on silica gel column with 10% methanol on methylene chloride.

To compound 10-1 (1 equiv) and sodium borohydride (5 equiv) in dioxane is added acetic acid (5 equiv) in dioxane slowly. After completion the mixture is refluxed for 2 hours. The reaction is quenched by water. The product is extracted from ether by 1 N hydrochloric acid. The pH value of aqueous solution is adjusted with potassium hydroxide to around 11 and the product is extracted by

ether three times. The organic layer is dried over sodium sulfate and solvent is evaporated. The obtained compound 10-2 is used for next step reaction without further purification.

An N-protected amino acid (1 equiv), HOAt (1equiv) and DIC (1 equiv) in N, N-dimethylformamide solution is stirred for half an hour. To this solution is added compound 10-2 and the mixture is stirred overnight. After evaporating solvent, compound 10-3 is obtained by silica gel column purification.

The protecting group Prt (Fmoc or Cbz) is removed by either 20% diethyl amine in EtOAc or by hydrogen catalyzed with 10% palladium on carbon. The resulting compound is dissolved in dry THF with triphenylphosphine (3 equiv). To this solution is added DEAD (3 equiv) in THF slowly. The reaction is stirred for an additional 12 hours. After the solvent is evaporated the product (10-4) is purified on silica gel column.

Compound 10-4 is coupled with desired amino acids (2 equiv) by use of HOAt (2 equiv) and DIC (2 equiv) in N, N-dimethylformamide solution overnight at room temperature. Flash chromatograph gives the product with protecting groups. The Fmoc group is removed by treatment with 20% diethyl amine in EtOAc and the Boc group is removed by treatment with 30% TFA in methylene chloride for 1 hour, as applicable to the compounds. The final pure compound (10-5) is obtained by purification on HPLC.

Assays and Animal Models.

Selected compounds were tested in assays to determine binding and functional status, and were tested in animal models of penile erection, feeding behavior and conditioned taste avoidance, as discussed below. The following assays and animal models were employed, with modifications as discussed in the examples.

Competitive inhibition assay. A competitive inhibition binding assay was conducted using membranes prepared from hMC3-R, hMC4-R, hMC5-R, and B-16 mouse melanoma cells (containing MC1-R) using 0.4 nM ^{125}I-NDP-α-MSH (New England Nuclear, Boston, MA, USA) in 50 mM HEPES buffer containing 1 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, and 5 mM KCl, at pH 7.2. The assay tube also contained a chosen concentration of the test compound of this invention, typically a 1 μM

concentration, for determining its efficacy in inhibiting the binding of ^{125}I-NDP-α-MSH to its receptor. Non-specific binding was measured by complete inhibition of binding of ^{125}I-NDP-α-MSH in the assay with the presence of 1 μM α-MSH.

Incubation was for 90 minutes at room temperature, after which the assay mixture was filtered and the membranes washed three times with ice cold buffer. The filter was dried and counted in a gamma counter for remaining radioactivity bound to the membranes. 100% specific binding was defined as the difference in radioactivity (cpm) bound to cell membranes in the absence and presence of 1 μM α-MSH. The cpm obtained in presence of test compounds were normalized with respect to 100% specific binding to determine the percent inhibition of ^{125}I-NDP-α-MSH binding. Each assay was conducted in triplicate and the actual mean values are described, with results less than 0% reported as 0%.

EC_{50} determination in functional activity assay. The KI (nM) of certain compounds of the invention were determined. Functional evaluation of compounds at melanocortin receptors was performed by measuring the accumulation of intracellular cAMP in HEK-293 cells expressing MC3-R, MC4-R or MC5-R, and in B-16 mouse melanoma cells (containing MC1-R). Cells, suspended in Earle's Balanced Salt Solution containing 10 mM HEPES, pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM glutamine, 0.1% albumin and 0.6 mM 3-isobutyl-1-methyl-xanthine, a phosphodiesterase inhibitor, were plated in 96 well plates at a density of 0.5 x 10^5 cells per well. Cells were incubated with the test compounds in the presence or absence of α-MSH for 1 hour at 37° C. cAMP levels were measured by EIA (Amersham) in the cell lysates. Data analysis and EC_{50} values were determined using nonlinear regression analysis with Prism Graph-Pad software.

Functional status. The agonist/antagonist status with respect to MC1-4, MC4-R, and MC5-R of certain compounds of the invention was determined. Antagonistic activity was determined by measuring the inhibition of α-MSH-induced or NDP-α-MSH-induced cAMP levels following exposure to the compounds as in the preceding descriptions.

Penile erection induction. The ability of compounds to induce penile erection (PE) in male rats were evaluated with selected compounds. Male Sprague-Dawley rats weighing 200-250 g were kept on a 12 hour on/off light cycle with food and water *ad libitum*. All behavioral studies were

performed between 10 a.m. and 5 p.m. Groups of 4-8 rats were treated with compounds at a variety of doses via intravenous (IV) or intracerebroventricular (ICV) routes. Immediately after treatment, rats were placed into individual polystyrene cages (27 cm long, 16 cm wide, and 25 cm high) for behavioral observation. Rats were observed for 30 minutes IV or 90 minutes ICV, and the number of yawns, grooming bouts and PEs were recorded in 10-minute bins.

ICV food intake and body weight change. Change in food intake and body weight was evaluated for selected compounds. Rats with indwelling intracerebroventricular cannulas (ICV rats) were obtained from Hilltop Lab Animals, Inc. (Scottdale, PA). Animals were individually housed in conventional plexiglass hanging cages and maintained on a controlled 12 hour on/12 hour off light cycle. Water and powdered (LabDiet, 5P00 Prolab RMH 3000) or pelleted (Harlan Teklad 2018 18% Protein Rodent Diet) food was provided *ad libitum*. For 1 week before treatment, 24-hour food intake and body weight change was recorded to assess a baseline for the group during vehicle treatment. The rats were dosed ICV with vehicle or selected compounds (1 - 3 nmol). The changes in body weight and food intake for the 24 hour period after dosing were determined. The changes in body weight and food intake for the 48 hour period, and in same cases for 72 hours as well, after dosing were also measured to determined reversal of changes in body weight and food intake effect back to baseline.

IV food intake and body weight change. Change in food intake and body weight was evaluated for selected compounds. Male Sprague-Dawley rats were obtained from Taconic (Germantown, NY). Animals were individually housed in conventional plexiglass hanging cages and maintained on a controlled 12 hour on/12 hour off light cycle. Water and powdered (LabDiet, 5P00 Prolab RMH 3000) or pelleted (Harlan Teklad 2018 18% Protein Rodent Diet) food was provided *ad libitum*. For 1 week before treatment, 24-hour food intake and body weight change was recorded to assess a baseline for the group during vehicle treatment. The rats were dosed IV with vehicle or selected compounds (0.5 - 3 mg/kg). The changes in body weight and food intake for the 24 hour period after dosing were determined. The changes in body weight and food intake for the 48 hour period, and in same cases for 72 hours as well, after dosing were also measured to determined reversal of changes in body weight and food intake effect back to baseline.

Behavioral Satiety Sequence. Male Sprague-Dawley rats were maintained on a restricted 20 g powdered food/day schedule. Food was presented at the same time during the lights on period dosed with either saline or the test compound 2 hours before presentation of food and the start of observation. Pre-weighed bowls (containing 20g of food) were presented and the behavior of the rats was observed for 1 hour. Behavioral observations were divided into 3 categories: Feeding, Active (includes grooming, drinking and sniffing/exploration), and Resting (decreased activity and sleep). The amount of time spent in each behavior was recorded. The amount of food intake was determined after the observation period.

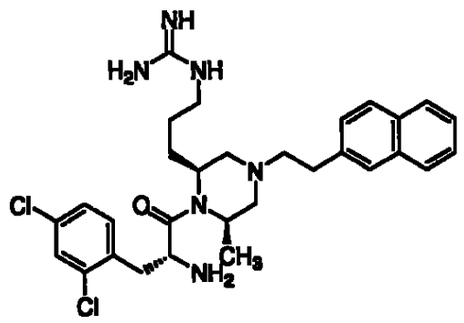
Conditioned Taste Avoidance. Male Sprague-Dawley rats were adapted to a restricted drinking period of 30 minutes/day during lights on and were provided with pelleted chow *ad libitum*. In laboratory animals, administration of LiCl conditions an aversion to the novel and favorable taste of saccharin (Seeley RJ, Blake K, Rushing PA, Benoit S, Eng J, Woods SC and D'Alessio D: The role of CNS glucagons-like peptide-1 (7-36) amide receptors in mediating the visceral illness effects of lithium chloride. *J. Neurosci.* 20(4):1616-1621, 2000). To condition animals, an injection of LiCl or test compound was administered immediately after the initial presentation of a 0.1% solution of saccharin. Two days later, saccharin solution was again presented and fluid intake was determined. A decrease in drinking the saccharin solution suggests development of a conditioned taste aversion.

Determination of mass and nuclear magnetic resonance analysis. The mass values were determined using a Waters MicroMass ZQ device utilizing a positive mode. Mass determinations were compared with calculated values and expressed in the form of mass weight plus one (M+1 or M+H).

Proton NMR data was obtained using a Bruker 300 MHz spectrometer. The spectra were obtained after dissolving compounds in a deuteriated solvent such as chloroform, DMSO, or methanol as appropriate.

Example 1 **N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 3 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, (S)-(+)-1-amino-2-propanol as NH_2-CH(R_3)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-C(R_2)-COOH and Boc-D-2,4-dichloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 569.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14	32	95	36

KI (nM)

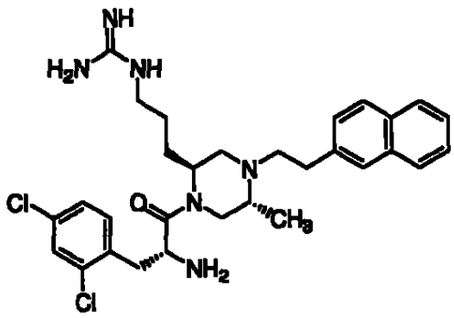
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1309	366	15	727

In a cAMP assay using MC4-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 1 exhibited no intrinsic activity.

Example 2 **N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the methods of both Schemes 3 and 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, (R)-(-)-2-amino-1-propanol as NH_2-CH(R_3)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-C(R_2)-COOH, D-Alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$ and Boc-D-

2,4-dichloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 569.3 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20	72	99	65

Ki (nM)

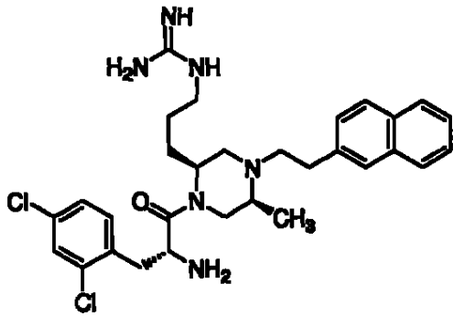
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1134	95	2	362

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC4-R.

In ICV feeding studies at 1 nmol dose levels, a 24 hour change in food intake of 2.6 g, and change in weight of -0.3 g, was observed.

Example 3 N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 3 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, (S)-(+)-2-amino-1-propanol as NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_3)-COOH, and Boc-D-2,4-dichloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 569.3 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6	40	95	425

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
673	362	14	723

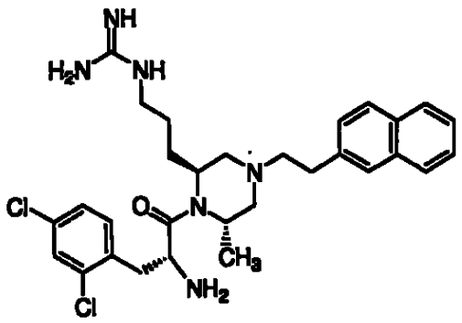
In a cAMP assay using MC4-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 3 exhibited no intrinsic activity.

Example 4 N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 3 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, (R)-(-)-1-amino-2-propanol as NH_2-CH(R_3)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, and Boc-D-2,4-dichloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 569.0 (M+H).

92

92



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3	47	97	64

Ki (nM)

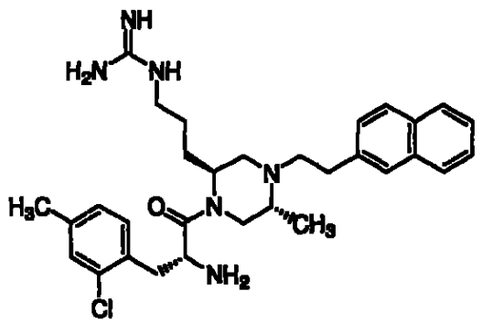
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3185	551	21	602

In a cAMP assay using MC1-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 4 exhibited no intrinsic activity at MC1-R and MC5-R, and was a partial agonist at MC4-R.

Example 5 N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine

The following compound was synthesized by the methods of both Schemes 3 and 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, (R)-(-)-2-amino-1-propanol as NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, D-Alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$ and Boc-D-2-chloro-4-methyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 549.0 (M+H).

-88-



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14	68	99	63

Ki (nM)

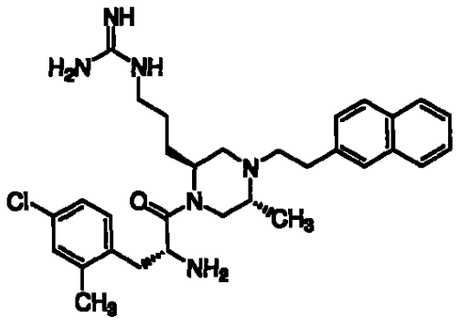
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
907	227	5	527

In a cAMP assay using MC4-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 5 exhibited no intrinsic activity.

In ICV feeding studies at 1 nmol dose levels, a 24 hour change in food intake of -1.6 g, and change in weight of -3.9 g, was observed.

Example 6 N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine

The following compound was synthesized by the methods of both Schemes 3 and 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, (R)-(-)-2-amino-1-propanol as NH_2-CH(R_3)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$ and Boc-D-4-chloro-2-methyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 549.0 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6	74	100	77

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1052	99	1	219

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC4-R.

In rat model IV and ICV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg given IV and at 0.01 to 10 nmole given ICV, no penile erection response was observed.

In ICV feeding studies at 1 nmol dose levels, a 24 hour change in food intake of -5.5 g was observed.

Feeding studies were conducted as described above ICV at a 1 nmole dose level, IV at both 1 and 3 mg/Kg dose levels, and IP (intraperitoneal) at 3 mg/kg. Male Sprague-Dawley (6 to 12 per group) were fed powdered chow and water *ad libitum*, and dosed ICV, IV or IP with either vehicle or selected compounds with the following results:

Difference in Food Intake vs. Vehicle, Grams of Food			
ICV	IV	IV	IP
1 nmole	1 mg/Kg	3 mg/Kg	3 mg/Kg
-5.3	0.4	-3.5	-0.7

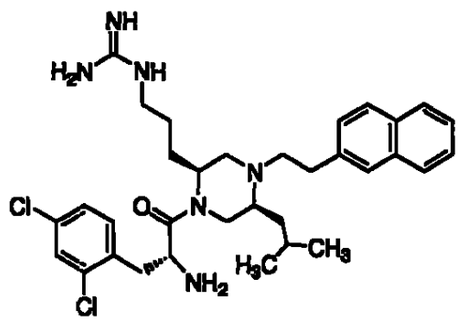
In behavioral satiety studies, male Sprague-Dawley rats were maintained on a restricted food schedule. When food was presented, rats showed a sequence of feeding activity followed by increased time spent resting. The compound of Example 6 administered IV 2 hours prior to food presentation caused a decrease in food intake and feeding behavior and an earlier onset in resting behavior consistent with a satiety effect (Halford JC, Wanninayake SC and Blundell JE: Behavioral satiety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 61(2):159-168, 1998), as shown Fig. 4, showing behavior compared to saline, and Fig. 5, showing total one-hour food intake in grams. No abnormal behavior was seen.

In conditioned taste avoidance studies, rats were conditioned to associate a 0.1% saccharin solution with a dose of either lithium chloride or the compound of Example 6. Two days later, a 0.1% saccharin solution was presented again. A decrease in fluid intake suggests development of a conditioned taste aversion. As shown in Fig. 7, there was no conditioned taste avoidance associated with the compound of Example 6.

Repeat dosing studies were conducted in C57BL/6 mice (n=10 per group), housed in a reverse light cycle (on at 12 am off at 12 pm), and weighed daily at 11:00. The compound of Example 6 was diluted in sterile saline, 0.6 mg/mL and dosed IP at 5 mL/kg at 11:00 am. For BID dosing, drugs were administered at 11:00 am and 4:30 pm. Mice were dosed with the compound of Example 6 (3 mg/kg) twice a day for the first 3 days and once per day for the next 4 days. As shown in Fig. 8, which also includes data on the compound of Example 10, mice in growth phase administered the compound of Example 6 initiated net wet gain after cessation of treatment (after day 7), but consistently maintained average weights less than control animals receiving saline.

Example 7 N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 3 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, L-leucinol as NH_2-CH(R_3)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, and Boc-D-2,4-dichloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 611.1 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4	16	95	28

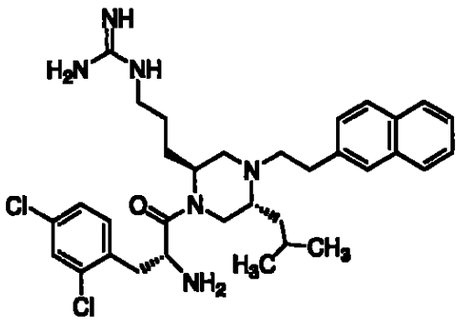
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
5895	495	48	695

In a cAMP assay using MC1-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 7 exhibited no intrinsic activity at MC4-R, and was a partial agonist at MC1-R and MC5-R.

Example 8 **N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the methods of both Schemes 3 and 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-Leucinol as NH_2-CH(R_6)-CH(R_4)-OH, D-leucine methyl ester as NH_2-CH(R_6)-COOCH$_3$, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, and Boc-D-2,4-dichloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 611.1 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21	64	99	75

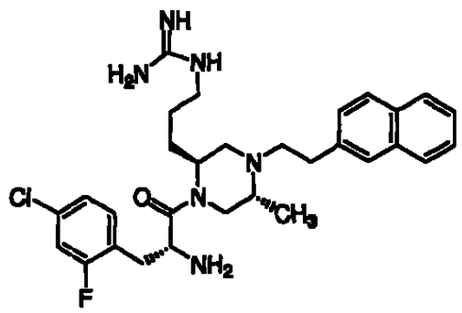
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1364	87	4	160

In a cAMP assay using MC1-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 8 exhibited no intrinsic activity at MC1-R and MC4-R, and was a partial agonist at MC5-R.

Example 9 **N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 3 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alaninol as NH_2-CH(R_3)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, and Boc-D-4-chloro-2-fluoro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 552.9 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
57	82	99	59

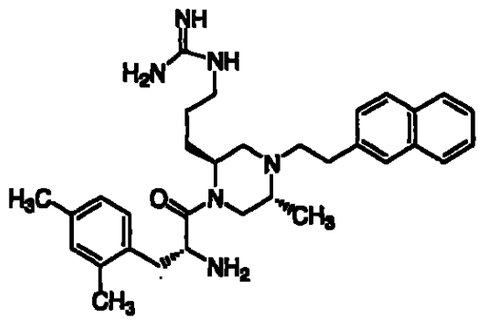
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
109	186	6	204

In a cAMP assay using MC1-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 9 was a partial agonist at MC1-R and MC4-R and an agonist at MC5-R.

Example 10 **N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the methods of both Schemes 3 and 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alaninol as NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-COOCH$_3$, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, and Boc-D-2,4-dimethyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 529.0 (M+H).



Inhibition at 1 µM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9	62	100	59

KI (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1223	157	11	717

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC4-R.

In rat model IV and ICV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 µg/Kg given IV and at 0.01 to 10 nmole given ICV, no penile erection response was observed.

Feeding studies were conducted as described above ICV at a 1 nmole dose level, IV at both 1 and 3 mg/Kg dose levels, and IP (intraperitoneal) at 3 mg/kg. Male Sprague-Dawley (8 to 12 per

group) were fed powdered chow and water *ad libitum*, and dosed ICV, IV or IP with either vehicle or selected compounds with the following results:

Difference in Food Intake vs. Vehicle, Grams of Food			
ICV	IV	IV	IP
1 nmole	1 mg/Kg	3 mg/Kg	3 mg/Kg
-4.9	0.9	-6.0	-3.7

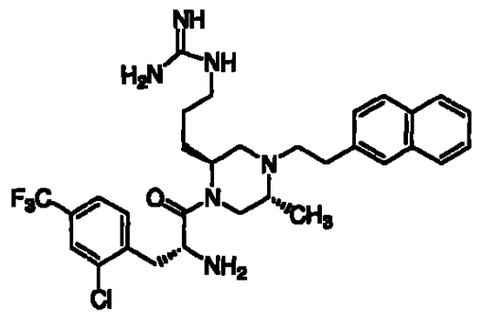
In behavioral satiety studies as in Example 6, the compound of Example 10 administered IV 2 hours prior to food presentation caused a decrease in food intake and feeding behavior and an earlier onset in resting behavior consistent with a satiety effect, as shown Fig. 2, showing behavior compared to saline, and Fig. 3, showing total one-hour food intake in grams. No abnormal behavior was seen.

In conditioned taste avoidance studies, rats or were conditioned to associate a 0.1% saccharin solution with a dose of either lithium chloride or the compound of Example 10. Two days later, a 0.1% saccharin solution was presented again. A decrease in fluid intake suggests development of a conditioned taste aversion. As shown in Fig. 6, there was no conditioned taste avoidance associated with the compound of Example 10.

Repeat dosing studies were conducted in C57BL/6 mice (n=10 per group), housed in a reverse light cycle (on at 12 am off at 12 pm), and weighed daily at 11:00. The compound of Example 6 was diluted in sterile saline, 0.6 mg/mL and dosed IP at 5 mL/kg at 11:00 am. Mice were dosed with the compound of Example 10 (3 mg/kg) once per day for 7 days. As shown in Fig. 8, which also includes data on the compound of Example 6, mice in growth phase administered the compound of Example 10 had a significant decrease in body weight during the initial 7 days, with a gradual increase in body weight, but consistently below control animals, for the two week period following cessation of administration of the compound of Example 10.

Example 11 N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 3 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alaninol as NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, and Boc-D-2-chloro-4-trifluoromethyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 549.0 (M+H).



Inhibition at 1 µM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	48	98	52

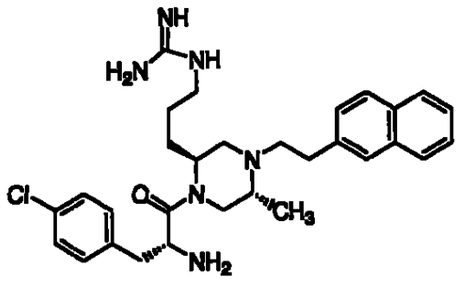
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6356	488	13	574

In a cAMP assay using MC4-R, at 1 µM concentrations the compound of Example 11 exhibited no intrinsic activity.

Example 12 **N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by both the methods of both Schemes 3 and 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine as NH_2-CH(R_6)-CH(R_4)-OH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH as Prt-NH-CH(R_2)-COOH, and Boc-D-4-chloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 534.9 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
64	70	97	61

KI (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
94	160	11	551

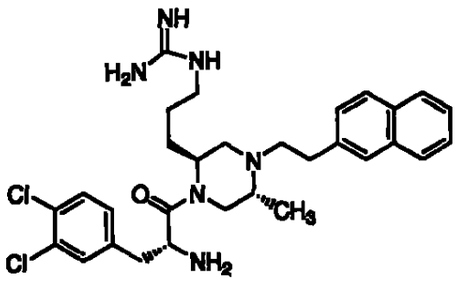
In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

In ICV feeding studies at 1 nmol dose levels, a 24 hour change in food intake of -3.9 g, and change in weight of -3.9 g, was observed. In IV feed studies at a dose level of 3 mg/Kg, a 24 hour change in food intake of -9.6, and change in weight of -6.6 g, was observed.

In rat model IV and ICV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg given IV and at 0.01 to 10 nmole given ICV, no penile erection response was observed.

Example 13 **N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-*naphthylacetic acid* as J-COOH, *D-alanine methyl ester* as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-3,4-dichloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 569.3 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12	37	98	32

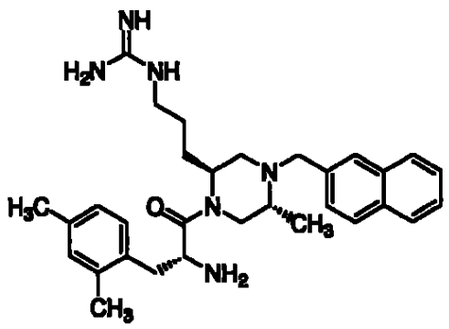
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
628	345	25	814

In a cAMP assay using MC1-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 13 exhibited no intrinsic activity at MC1-R, and was a partial agonist at MC4-R and MC5-R.

Example 14 **N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-methyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthoic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_4)-$COOCH_3$, and Boc-D-2,4-dimethyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 515.4 (M+H).

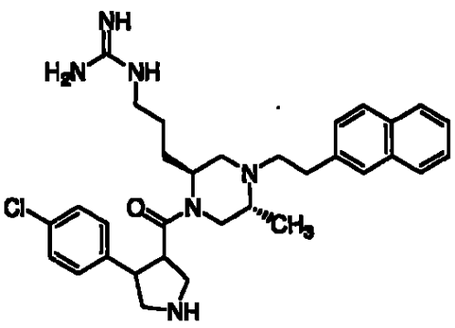


Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40	19	66	33

Example 15 **N-{3-[1-[4-(4-Chloro-phenyl)-pyrrolidine-3-carbonyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_4)-$COOCH_3$, and 1-Boc-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 561.4 (M+H).

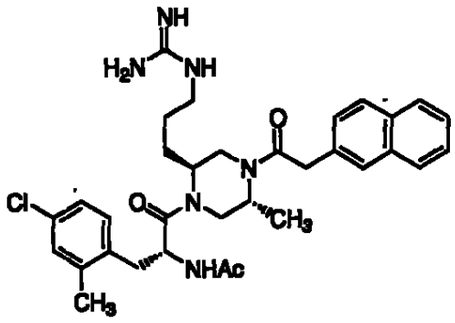


Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	39	46	73

Example 16 **N-[1(R)-(4-chloro-2-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-acetamide**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 7, in which the compound of Example 45 was treated by the method of Example 36 to introduce an acetyl group at the amino group of the D-4-chloro-2-methyl-Phe residue. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 605.3 (M+H).



Ki (nM)

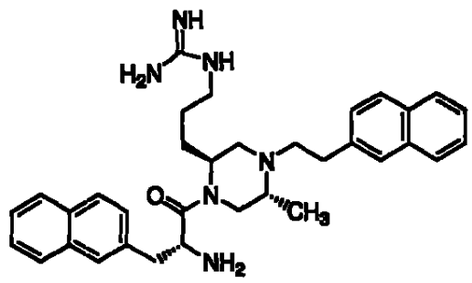
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1388	136	5	234

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 16 exhibited no intrinsic activity at MC3-R, and was a partial agonist at MC1-R, MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg no penile erection response was observed.

Example 17 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 551.7 (M+H).



Inhibition at 1 μM

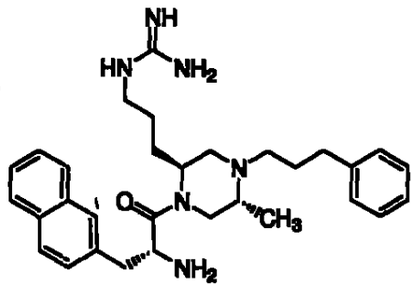
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
35	83	98	76

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
207	137	6	258

Example 18 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using hydrocinnamaldhyde as J-aldehyde, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 515.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	24	69	25

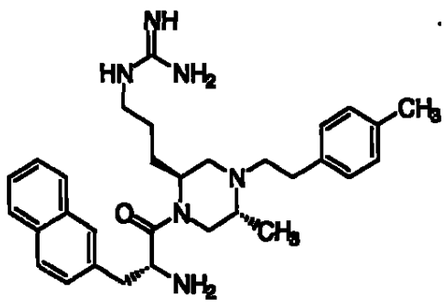
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
670	2652	489	650

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg no penile erection response was observed.

Example 19 N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-3(R)-methyl-4-(2-p-tolyl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using 4-methylphenylacetaldhyde as J-aldehyde, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_3)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 515.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
32	61	95	65

KI (nM)

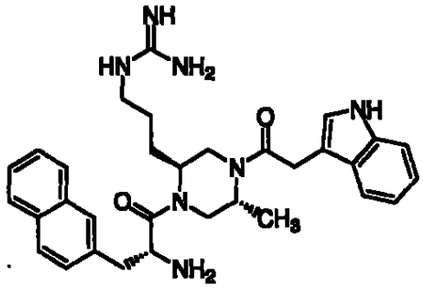
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
137	164	29	448

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 19 exhibited no intrinsic activity at MC3-R, and was a partial agonist at MC1-R, MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg no penile erection response was observed.

Example 20 N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-acetyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using indole-3-acetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 554.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20	35	90	6

Ki (nM)

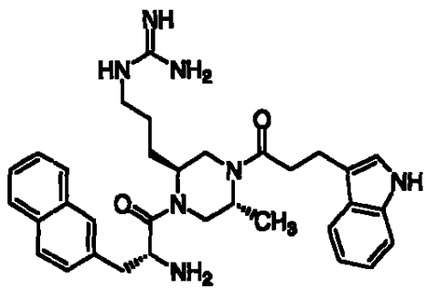
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
315	1822	35	1527

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 20 exhibited no intrinsic activity at MC1-R and MC3-R, and was a partial agonist at MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg no penile erection response was observed.

Example 21 N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-propionyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using indole-3-propionic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 568.5 (M+H).

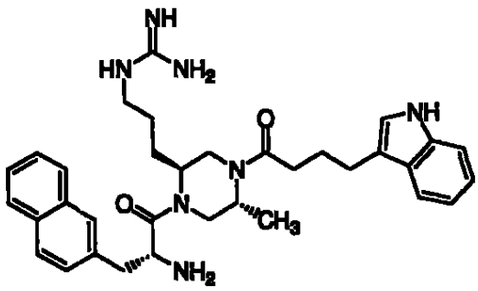


Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14	34	74	6

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
123	1726	323	678

Example 22 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-butyryl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using indole-3-butyric acid as J-COOH, *D-alanine methyl ester* as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 582.6 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	32	88	62

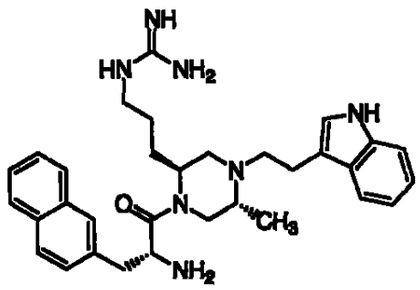
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1203	657	90	277

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg given IV, the compound of Example 22 induced 0.5 to 0.8 mean penile erections per rat; on ICV administration of doses from 0.01 to 10 nmole, no penile erection response was observed.

Example 23 N-(3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using indole-3-acetaldehyde as J-aldehyde, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 540.5 (M+H).



Inhibition at 1 μM

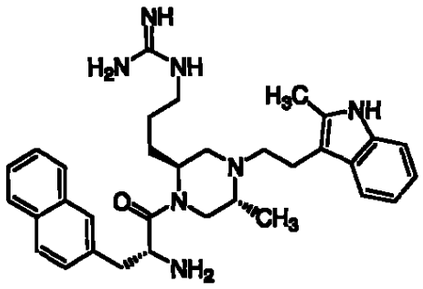
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2	27	93	51

	Ki (nM)		
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
257	2122	37	808

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 23 exhibited no intrinsic activity at MC1-R, MC3-R and MC5-R, and was a partial agonist at MC4-R.

Example 24 **N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using 2-methyl-indole-3-acetaldehyde as J-aldehyde, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_3)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 544.5 (M+H).



	Inhibition at 1 μM		
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
73	57	95	76

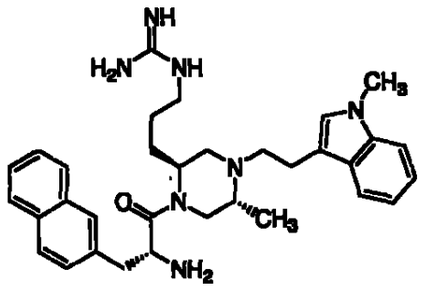
	Ki (nM)		
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
148	451	26	293

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 24 exhibited no intrinsic activity at MC3-R, was a partial agonist at MC1-R, and was an agonist at MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg given IV, the compound of Example 24 induced 0.5 mean penile erections per rat; on ICV administration of doses from 0.01 to 10 nmole, no penile erection response was observed.

Example 25 **N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using 1-methyl-indole-3-acetaldehyde as J-aldehyde, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 554.7 (M+H).



Inhibition at 1 μM

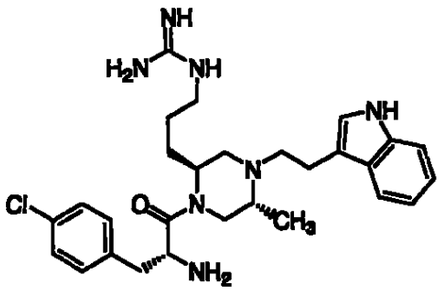
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
19	20	74	41

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2024	769	93	1205

Example 28 **N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-chloro-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using Indole-3-acetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-4-chloro-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 524.5 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
80	60	96	65

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
138	301	8	360

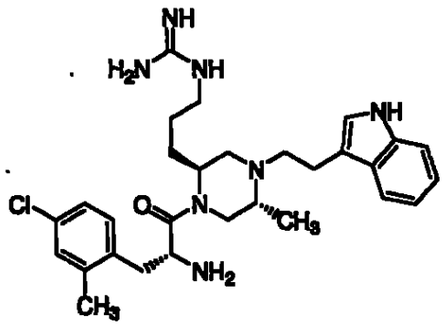
In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 28 exhibited no intrinsic activity at MC3-R, was a partial agonist at MC1-R and MC5-R, and an agonist at MC4-R.

In rat ICV feeding studies at 1 nmol dose levels, a 24 hour change in food intake of -6.0 g, and change in weight of -8.8 g, was observed.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg, no penile erection response was observed.

Example 27 N-(3-[1-(2(R)-Amino-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl)-propyl)-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using Indole-3-acetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_8)-$COOCH_3$, and Boc-D-4-chloro-2-methyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 538.6 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40	74	98	75

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1730	177	5	360

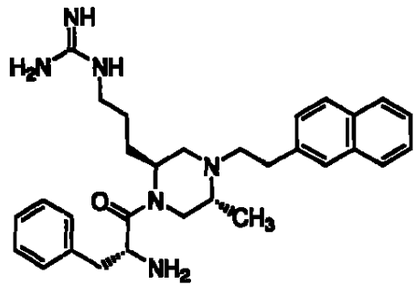
In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 27 exhibited no intrinsic activity at MC1-R and MC3-R, and was a partial agonist at MC4-R and MC5-R.

In ICV feeding studies at 1 nmol dose levels, a 24 hour change in food intake of -3.9 g, and change in weight of -4.8 g, was observed.

In rat model IV and ICV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg given IV and at 0.01 to 10 nmole given ICV, no penile erection response was observed.

Example 28 **N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the methods of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 500.9 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
78	30	86	24

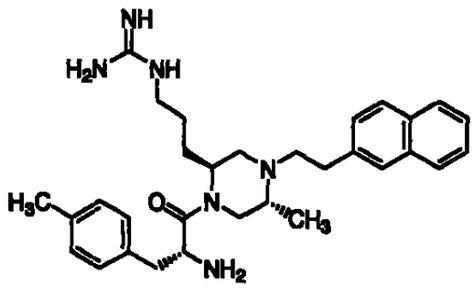
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
26	915	119	2141

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC4-R and MC5-R.

Example 29 **N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Schemes 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-4-methyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 515.5 (M+H).



Inhibition at 1 μM

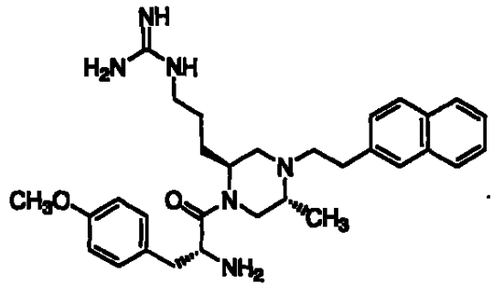
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
50	15	85	33

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
59	503	108	884

Example 30 N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methoxy-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_3)-$COOCH_3$, and Boc-D-4-methoxyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 534.1 (M+H).

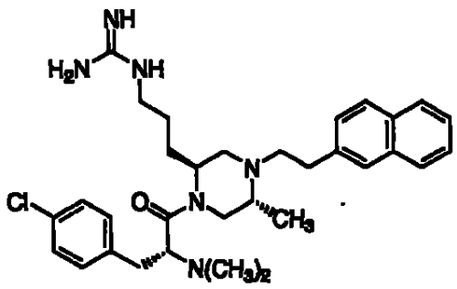


Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
29	0	61	0

Example 31 N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-dimethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Fmoc-D-4-chloro-Phe-OH as Q-COOH. Methyl groups on the amino group of D-4-chloro-Phe-OH were attached by a reductive amination reaction with formaldehyde under the conditions described for synthesis of 5-3. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 563.2 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
55	67	97	38

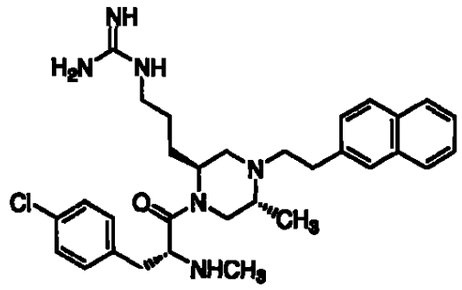
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
181	174	7	1019

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 31 exhibited no intrinsic activity at MC3-R, was a partial agonist at MC1-R and MC4-R, and an agonist at MC5-R.

Example 32 **N-[3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-methylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Fmoc-D-4-chloro-Phe-OH as Q-COOH. The methyl group on the amino group of D-4-chloro-Phe-OH was attached by a reductive amination reaction with formaldehyde under the conditions described in the synthesis of 3-4. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 549.3 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
63	59	96	22

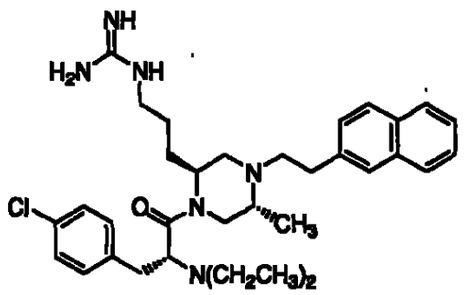
KI (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
78	212	8	863

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC3-R and MC4-R, and an agonist as to MC1-R and MC5-R.

Example 33 **N-[3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-diethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Fmoc-D-4-chloro-Phe-OH as Q-COOH. The ethyl groups on the amino group of D-4-chloro-Phe-OH were attached by a reductive amination reaction with acetaldehyde under the condition described in the synthesis of 3-4. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 591.3 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
46	29	93	42

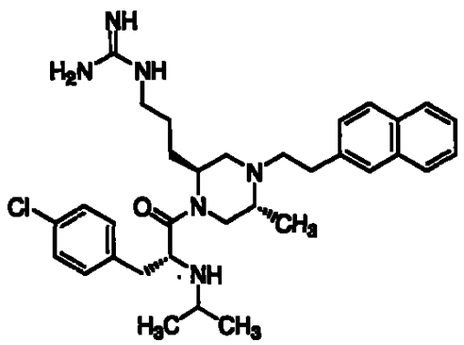
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
350	395	20	460

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC1-R, MC3-R and MC4-R, and an agonist as to MC5-R.

Example 34 **N-[3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-isopropylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-COOCH$_3$, and Fmoc-D-4-chloro-Phe-OH as Q-COOH. The iso-propyl group on the amine group of D-4-chloro-Phe-OH was attached by reductive amination reaction with acetone under the condition described in synthesis of 3-4. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 577.0 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
83	71.	98	61

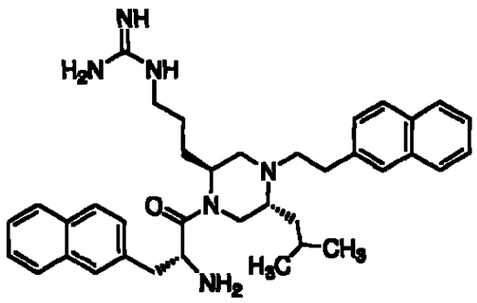
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12	92	225	47

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC3-R, and an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

Example 35 **N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-leucinol as NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-leucine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 593.8 (M+H).



Inhibition at 1 µM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6	31	89	48

Ki (nM)

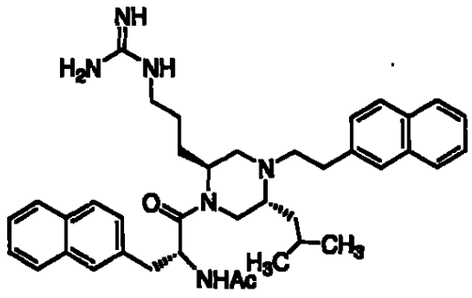
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1005	331	3	306

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 µM concentrations the compound of Example 35 exhibited no intrinsic activity at MC1-R, MC3-R and MC4-R, and was a partial agonist at MC5-R.

Example 36 **N-[2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl]-acetamide**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-leucinol as NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-leucine methyl ester as

NH_2-CH(R_3)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH as described in Example 35. An acetyl group was attached to the amino group of D-2-Nal by reaction of the compound of Example 35 with Ac-OSu in DMF. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 635.9 (M+H).



5

KI (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4616	474	6	378

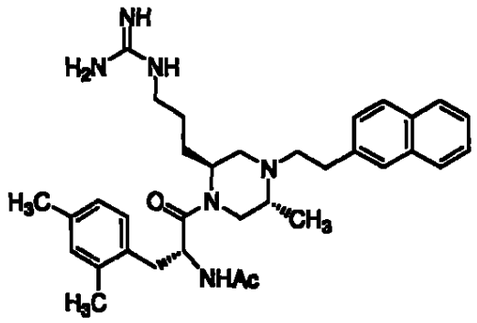
In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 36 exhibited no intrinsic activity at MC1-R, MC3-R and MC4-R, and was a partial agonist at MC5-R.

10

Example 37 N-[1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-acetamide

The following compound was synthesized by the method of Scheme 5 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alaninol as NH_2-CH(R_3)-CH(R_4)-OH, D-alanine methyl ester as

15 NH_2-CH(R_5-$COOCH_3$, and Boc-D-2,4-dimethyl-Phe-OH as Q-COOH. An acetyl group was attached to the amino group of D-2,4-dimethyl-Phe residue by the method described in Example 36. It was and tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 571.9 (M+H).



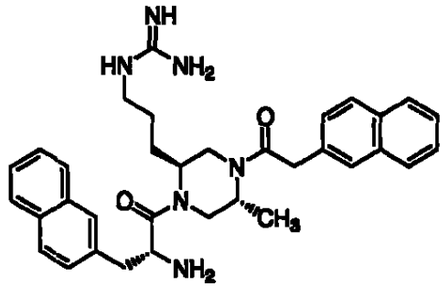
Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
588	74	1	43

In a cAMP assay using MC4-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 37 exhibited no intrinsic activity.

Example 38 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)- 6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using 2-naphthylacetic acid as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_6)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 565.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
43	40	89	50

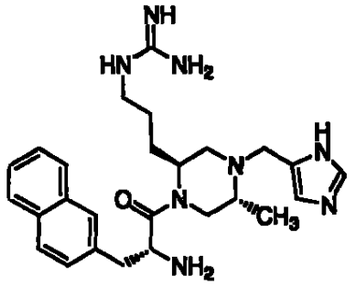
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
227	596	19	548

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC3-R, and an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 µg/Kg, no penile erection response was observed.

Example 39 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-6(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using 4(5)-imidazole carboxyaldehyde as J-aldehyde, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_6)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 477.2 (M+H).

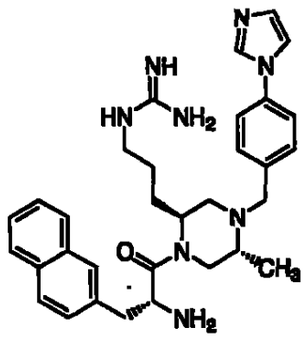


Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
>1000	>1000	>1000	>1000

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 µg/Kg, no penile erection response was observed.

Example 40 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using 4-(1H-imidazole-1-yl)benzaldehyde as J-aldehyde, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 553.2 (M+H).

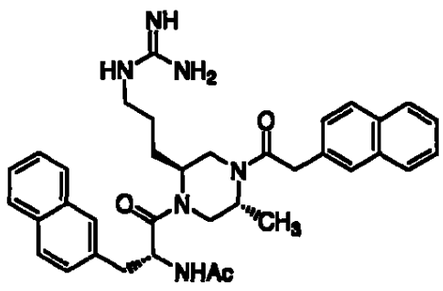


Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
>1000	>1000	>1000	>1000

Example 41 **N-[2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl]-acetamide**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6. The compound of Example 38 was treated by the method of Example 38 to introduce an acetyl group at the amino group of the D-2-Nal residue. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 607.7 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
51	38	97	44

Ki (nM)

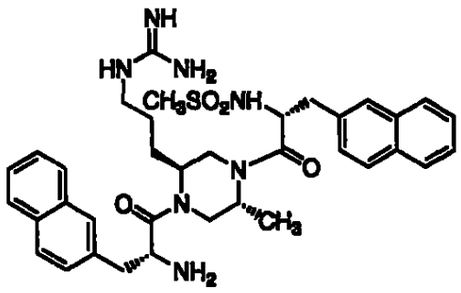
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
625	754	8	891

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC4-R.

In rat model IV and ICV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg given IV and at 0.01 to 10 nmole given ICV, 1 mean penile erection per rat was observed on IV administration, and no penile erection response was observed on ICV administration.

Example 42 **N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl]-methanesulfonamide**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using Fmoc-D-2-Nal-OH as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. The J-COOH moiety was further modified by removal of the Fmoc group and reacting with methanesulfonyl chloride to form a sulfonamide moiety. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 672.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
55	77	100	66

Ki (nM)

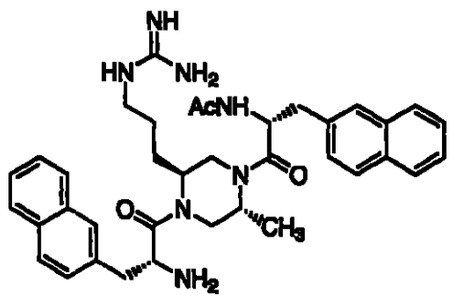
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
97	205	7	151

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 42 exhibited no intrinsic activity at MC3-R, was a partial agonist at MC1-R, and an agonist at MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg, no penile erection response was observed.

Example 43 **N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl]-acetamide**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 6 using Fmoc-D-2-Nal-OH as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH. The J-COOH moiety was further modified by removal of the Fmoc group and reacting with acetic anhydride to form a acetamide moiety. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 636.3 (M+H).



Inhibition at 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
27	69	95	61

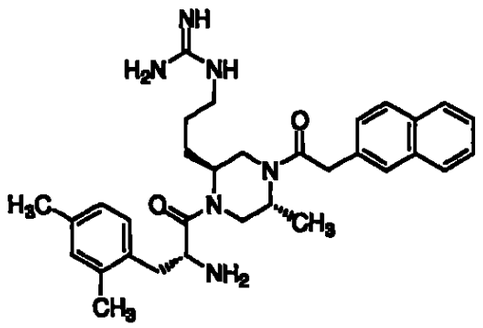
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
430	157	11	291

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 µM concentrations the compound of Example 43 exhibited no intrinsic activity at MC3-R, was a partial agonist at MC1-R and was an agonist at MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 µg/Kg, no penile erection response was observed.

Example 44 N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine

The following compound was synthesized by the method of Scheme 7 using 2-naphthyl acetic acid as J-COOH, L-Orn(Boc) methyl ester as NH_2-CH(R_2)-$COOCH_3$, and Boc-D-2,4-dimethyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 543.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	25	86	7

Ki (nM)

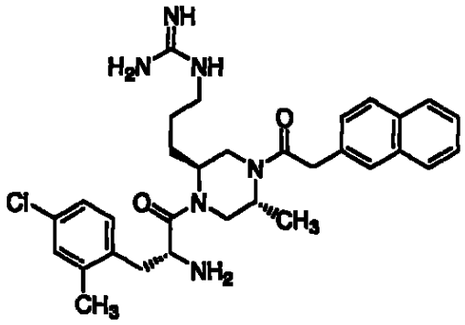
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
431	528	6	1536

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC1-R, MC3-R and MC5-R, and an agonist as to MC4-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg, 0.5 to 0.7 mean penile erections per rat were observed.

Example 45 **N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 7 using 2-naphthyl acetic acid as J-COOH, L-Orn(Boc) methyl ester as NH_2-CH(R_2)-$COOCH_3$, and Boc-D-4-chloro-2-methyl-Phe-OH as Q-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 543.4 (M+H).



Inhibition at 1 μM

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3	34	96	36

KI (nM)

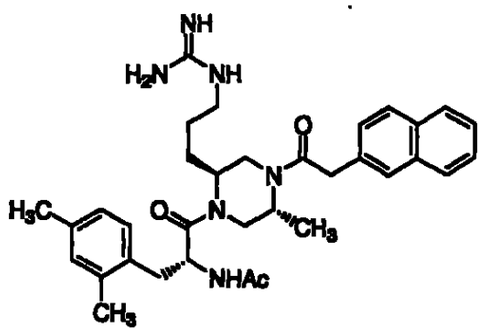
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
462	398	3	774

In a cAMP assay for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was a partial agonist as to MC1-R and MC3-R, and an agonist as to MC4-R and MC5-R.

In rat model IV penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg, 0.5 to 0.7 mean penile erections per rat were observed.

Example 48 N-[1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-acetamide

The following compound was synthesized by the method of Scheme 7. The compound of Example 44 was treated with the method of Example 36 to introduce an acetyl group at the amino group of D-2,4-dimethyl-Phe. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 585.4 (M+H).



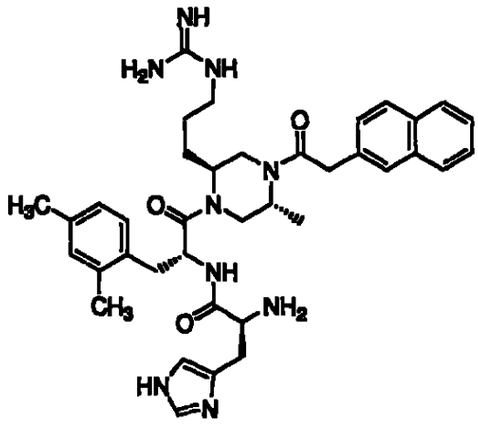
KI (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1883	232	11	250

In a cAMP assay using MC1-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R, at 1 μM concentrations the compound of Example 46 exhibited no intrinsic activity at MC1-R, MC3-R and MC5-R, and was a partial agonist at MC4-R.

In rat model penile erection induction experiments at doses ranging from 0.3 to 30 μg/Kg, no penile erection response was observed.

Example 47 **2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide**

The following compound was synthesized by the method of Scheme 7, where after introduction of the 2,4 dimethyl-Phe derivative to the compound, a His derivative was attached at the N-terminus by methods similar to those described for the conversion of 5-7 to 5-8. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 660.3 (M+H).



Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
93	72	97	50

Example 48 N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-3(S)-yl]-propyl]-guanidine

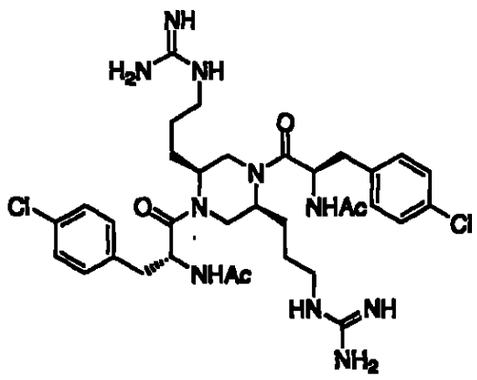
The following compound was synthesized by the method of Scheme 7 using 2-naphthyl acetic acid as Q-COOH, L-Orn(Boc) methyl ester as NH_2-CH(R_2)-$COOCH_3$, and Boc-D-2,4-dimethyl-Phe-OH as J-COOH. It was tested as described above with the results shown. The mass was analyzed as 543.2 (M+H).



Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12	26	26	72

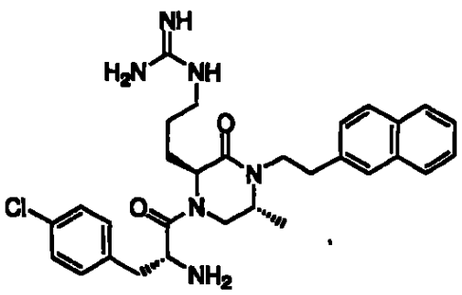
Example 49 **N-[2-[4-[2(R)-Acetylamino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 9 using D-4-Cl-Phe as Q-COOH, and an acetyl group is attached to the amino group of D-4-Cl-Phe by conventional means, such as reaction of the compound with Ac-OSu in DMF.



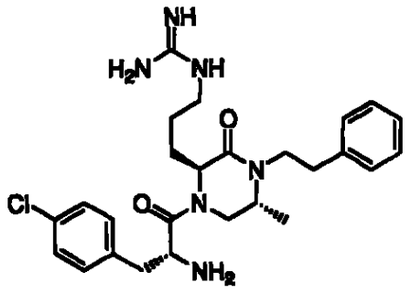
Example 50 **N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine**

The compound is synthesized by the method of Scheme 10 using 2-naphthyl acetic acid as J-COOH that is reacted with an aminopropanol derivative to obtain 10-1. D-4-Cl-Phe is employed as Q-COOH.



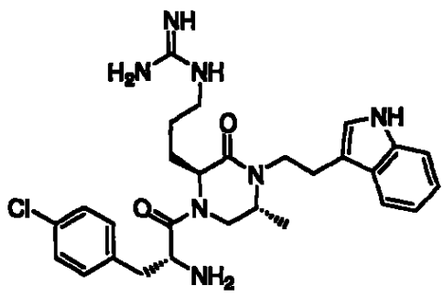
Example 51 **N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-3-oxo-4-phenethyl-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Example 48 using phenyl acetic acid as J-COOH.



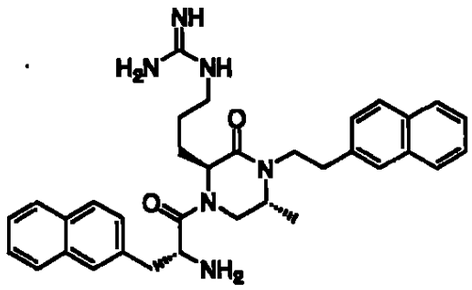
Example 52 **N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-3-oxo-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Example 48 using 3-indole acetic acid as J-COOH.



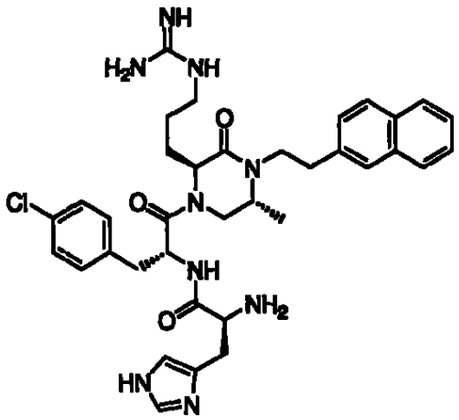
Example 53 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Example 48 using 2-Nal amino acid as Q-COOH.



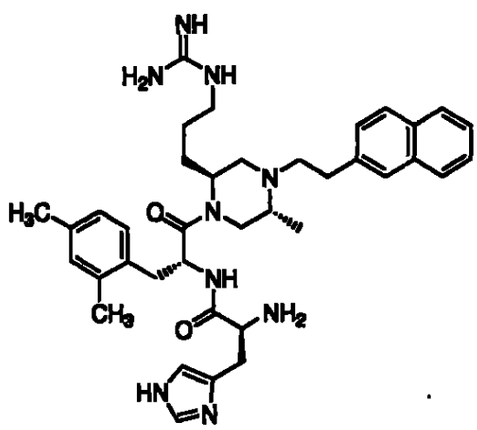
Example 54 **2(S)-Amino-N-{1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide**

The following compound is synthesized by the method of Example 48 where after introduction of D-4-Cl-Phe to the compound, a His derivative is attached at the N-terminus by methods similar to those described for the conversion of 10-4 to 10-5.



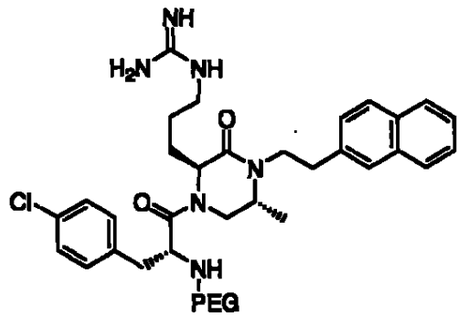
Example 55 **2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 5 where after introduction of D-2,4 dimethyl-Phe to the compound, a His derivative is attached at the N-terminus by methods similar to those described for the conversion of 5-7 to 5-8.



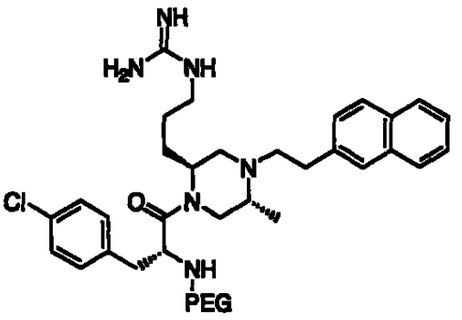
Example 56 **N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of example 48 where after introduction of D-4-chloro-Phe to the compound, a polyethylene glycol (FW 100-10000) carboxylic acid derivative is attached at the N-terminus by methods similar to those described for the conversion of 10-4 to 10-5.



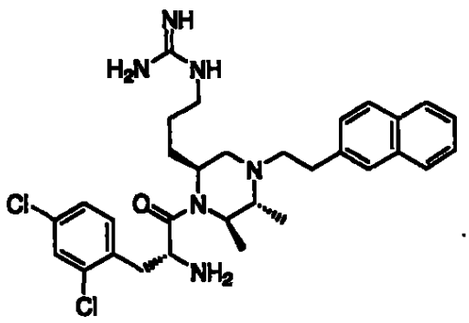
Example 57 N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound is synthesized by the method of Scheme 5 where after introduction of D-4-Chloro-Phe to the compound, a polyethylene glycol (FW 100-10000) carboxylic acid derivative is attached at the N-terminus by methods similar to those described for the conversion of 5-7 to 5-8.



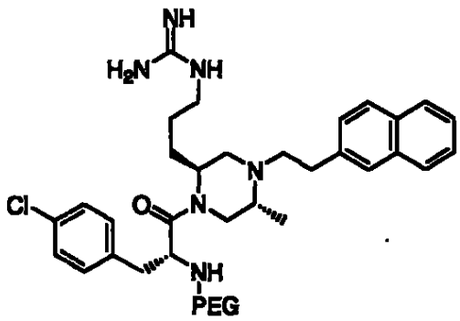
Example 58 N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R),6(R)-dimethyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound is synthesized by the methods of Scheme 3 and 4 where J-COOH is 2-naphthyl acetic acid and Q-COOH is D-2,4-dichoro-Phe.



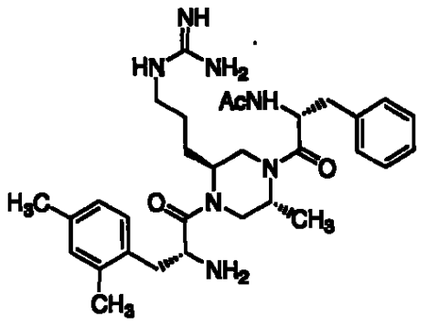
Example 59 N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

The following compound is synthesized by the method of Scheme 5, wherein after introduction of D-4-chloro-Phe to the compound, a polyethylene glycol (FW 100-10000) carboxylic acid derivative is attached at the N-terminus by methods similar to those described for the conversion of 5-7 to 5-8.



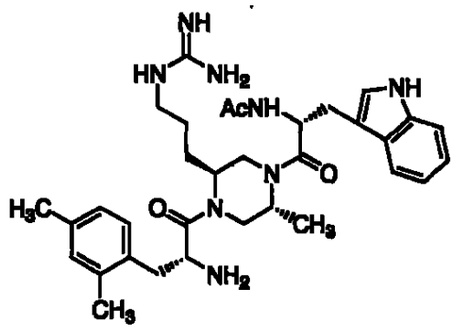
Example 60 N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-benzyl-2-oxo-ethyl}-acetamide

The following compound is synthesized by the method of Scheme 6 using Fmoc-D-Phe-OH as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, and Boc-D-2,4-dimethyl-Phe-OH as Q-COOH. The J-COOH moiety is further modified by removal of the Fmoc group and reacting with acetic anhydride to form an acetamide moiety.



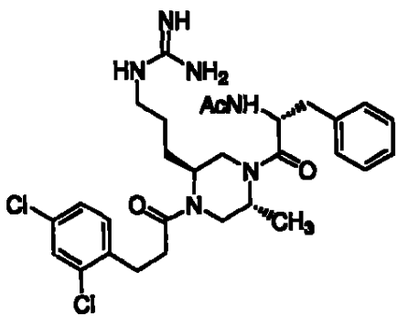
Example 61 **N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)- (3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 6 using Fmoc-D-Trp(Boc)-OH as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_8)-$COOCH_3$, and Boc-D-2,4-dimethyl-Phe-OH as Q-COOH. The J-COOH moiety is further modified by removal of the Fmoc group and reacting with acetic anhydride to form an acetamide moiety.



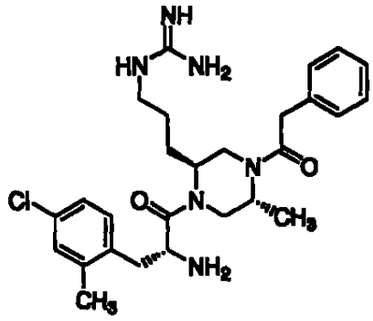
Example 62 **N-{1(R)-Benzyl-2-[4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 6 using Fmoc-D-Phe-OH as J-COOH, D-alanine methyl ester as NH_2-CH(R_8)-$COOCH_3$, and 3-(2,4-dichlorophenyl)-propionic acid as Q-COOH. The J-COOH moiety is further modified by removal of the Fmoc group and reacting with acetic anhydride to form anacetamide moiety.



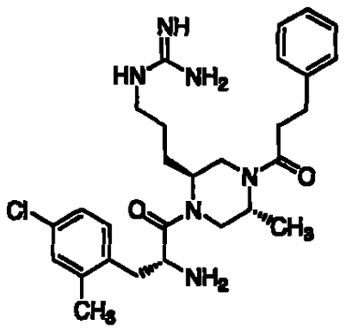
Example 63 **N-(3-(1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl)-propyl)-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 7 using phenylacetic acid as J-COOH, and Boc-D-4-chloro-2-methyl-Phe-OH as Q-COOH.



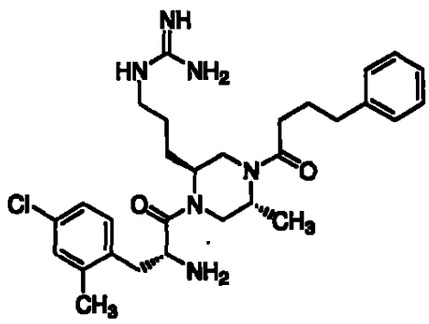
Example 64 **N-(3-(1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl)-propyl)-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 7 using 3-phenylpropionic acid as J-COOH, and Boc-D-4-chloro-2-methyl-Phe-OH as Q-COOH.



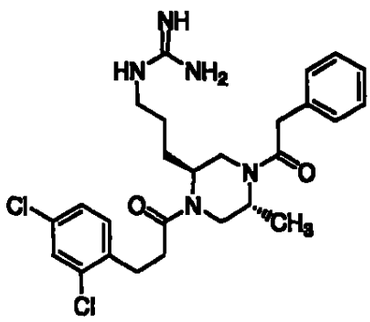
Example 65 **N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(4-phenyl-butyryl)-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 7 using 4-phenylbutyric acid as J-COOH, and Boc-D-4-chloro-2-methyl-Phe-OH as Q-COOH.



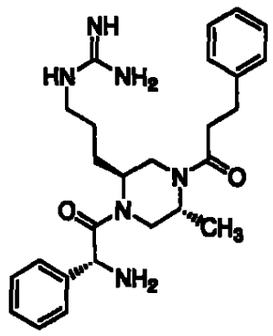
Example 66 **N-(3-{1-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 7 using phenylacetic acid as J-COOH and 3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid as Q-COOH.



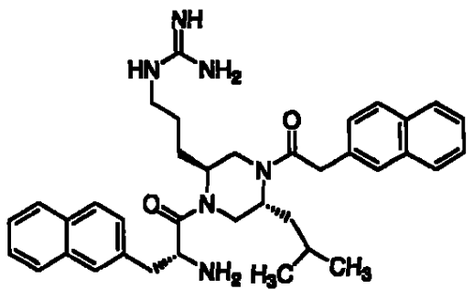
Example 67 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-2-phenyl-acetyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 7 using 3-phenylpropionic acid as J-COOH and Boc-D-phenylglycine as Q-COOH.



Example 68 **N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine**

The following compound is synthesized by the method of Scheme 7 using 2-Naphtylacetic acid as J-COOH, Fmoc-D-Leucine as Fmoc-NH-CH(R_5)-OH and Boc-D-2-Nal-OH as Q-COOH.



The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

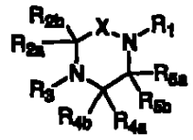
Although the invention has been described in detail with particular reference to these preferred embodiments, other embodiments can achieve the same results. Variations and modifications of the present invention will be obvious to those skilled in the art and it is intended to cover in the appended claims all such modifications and equivalents. The entire disclosures of all

references, applications, patents, and publications cited above are hereby incorporated by reference.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having the formula of structure I:



I

or an enantiomer, stereoisomer or diastereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

X is CH_2, C=O or C=S;

R_1 is $-L_1-J$;

One of R_{2a} and R_{2b} is $-L_2-W$ and the remaining of R_{2a} and R_{2b} is hydrogen;

R_3 is $-L_3-Q$;

L_1 is a bond or a linker unit comprising from one to eight backbone atoms selected from the group consisting of carbon, sulfur, oxygen or nitrogen;

J is a ring structure selected from the group consisting of substituted or unsubstituted aromatic carbocyclic rings, substituted or unsubstituted non-aromatic carbocyclic rings, substituted or unsubstituted aromatic fused carbobicyclic ring groups, two substituted or unsubstituted aromatic carbocyclic rings wherein the rings are joined by a bond or -O-, and substituted or unsubstituted aromatic fused heterobicyclic ring groups; wherein in each instance the rings include 5 or 6 ring atoms;

L_2 is a bond or $-(CH_2)_y-$;

W is a heteroatom unit with at least one cationic center, hydrogen bond donor or hydrogen bond acceptor wherein at least one heteroatom is nitrogen or oxygen;

L_3 is a bond or a linker unit comprising from one to nine backbone atoms selected from the group consisting of carbon, sulfur, oxygen or nitrogen;

Q is an aromatic carbocyclic ring selected from the group consisting of phenyl, substituted phenyl, naphthyl and substituted naphthyl;

One or two of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are independently $-L_2-W$ or a C_1 to C_8 aliphatic linear or branched chain and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen, provided that at least one of R_{4a} and R_{4b} and at least one of R_{5a} and R_{5b} are hydrogen; and

y is at each occurrence independently from 1 to 6.

2. The compound of claim 1 wherein X is CH_2.

3. The compound of any one of claims 1 or 2 wherein L_1 is a linker unit selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-NH-$,

$-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

$-NH-C(=O)-$,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-SO_2-(CH_2)_y-$,

-C(=O)-NH-,

-C(=O)-NH-$(CH_2)_y$-,

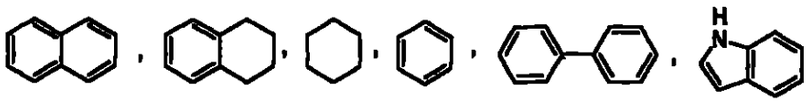
-C(=O)-$(CH_2)_y$-,

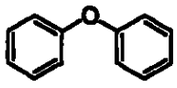
-C(=O)- and

-C(=O)-O-$(CH_2)_y$-;

where y is from 1 to 6.

4. The compound of any one of claims 1 - 3 wherein J is a substituted or unsubstituted ring structure selected from the group consisting of



and  .

5. The compound of claim 4 wherein J is substituted with one or more ring substituents independently selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, sulfonamide, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage.

6. The compound of any one of claims 1 - 5 where L_2 is $(CH_2)_y$ wherein y is between 1 and 4.

7. The compound of any one of claims 1 - 6 wherein W is a heteroatom unit with at least one cationic center selected from the group consisting of $-NH_2$ and -NH-C(=NH)-NH_2.

8. The compound of any one of claims 1 - 7 wherein W is a heteroatom unit with at least one cationic center, hydrogen bond donor or hydrogen bond acceptor selected from the group consisting of:

-NH-C(=O)-CH_3,

-C(=O)-NH-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH_2,

-NH-C(=O)-O-CH_3,

-NH-C(=O)-CH_3,

-NH-C(=O)-NH_2,

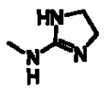
-NH-C(=O)-NH-CH_3,

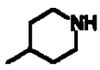
-NH-SO_2-NH_2,

-NH-SO_2-CH_3,

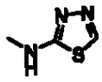
-C(=O)-NH_2,

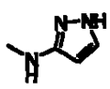
-OH,

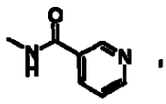
 ,

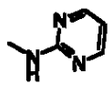
 ,

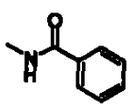
 ,

 ,

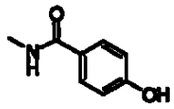
 ,

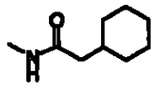
 ,

 ,

 ,

 ,

 , and

 .

9. The compound of any one of claims 1 - 8 wherein L_3 is a linker unit selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-O-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-N(R_{aa},R_{aa})$,

$-(CH_2)_y-NR_{aa}-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-CH(NR_{aa}R_{aa})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-CH(NR_{aa}R_{aa})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)_y-CH(CH_3)-O-$,

$-(CH_2)_y-CH(CH_3)-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-S-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-S-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

$-NH-C(=O)-$,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-NH-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-S$,

$-NH-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-C(=O)-NH-$,

$-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-CH(NR_{9a}R_{9b})-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-O-$,

$-C(=O)-CH(CH_3)-O-$,

$-C(=O)-CH(CH_3)-NH-$,

$-C(=O)-CH(CH_3)-NH-C(=O)-$,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH($NR_{8a}R_{8b}$)-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH($NR_{8a}R_{8b}$)-$(CH_2)_y$-,

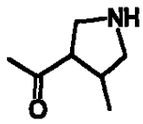
-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH($NHR_{8a}R_{8b}$)-C(=O)-,

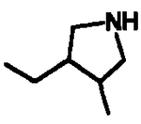
-C(=O)-$(CH_2)_y$-S-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-S-S-,

-C(=O)-,

-C(=O)-O-$(CH_2)_y$-,



, and 

;

wherein

R_{8a} and R_{8b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, R_7 and R_7-R_6;

R_7 is an amino acid residue or an amine capping group, provided that if R_6 is present, R_7 is an amino acid residue;

R_6 is H or an amine capping group; and

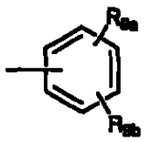
y is from 1 to 6, provided that where any linker unit includes two y index values, the total of such y index values is from 2 to 6.

10. The compound of claim 9 wherein the amino acid residue is an L-amino acid selected from the group consisting of Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Achc, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp(3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpl, Disc, Dpr(beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, 2-Naphthylacetyl, (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-phenylPro, 5-phenylPro, Pyr, Sar, Tle, Tiq, Atc, Igl, Hyp(2-Naphthyl), Hyp(Phenyl), 2-Alc, Idc, 1-Alc, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naphthyl), Ser(Phenyl), Ser(4-Cl-Phenyl), Ser(2-Cl-Phenyl), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naphthyl), Thr(Phenyl), Thr(4-Cl-Phenyl) and Thr(2-Cl-Phenyl), Nle, Leu, Ile, Val and Beta-Ala.

11. The compound of claim 9 wherein the amine capping group is selected from the group consisting of methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, allyl, cyclopropane methyl, hexanoyl, heptanoyl, acetyl, propionoyl, butanoyl, phenylacetyl, cyclohexylacetyl, naphthylacetyl, cinnamoyl, phenyl, benzyl, benzoyl, 12-Ado, 7'-amino heptanoyl, 6-Ahx, Amc and 8-Aoc.

12. The compound of claim 9 wherein the amine capping group is polyethylene glycol with a formula molecular weight of between 100 and 10,000.

13. The compound of any one of claims 1 - 12 wherein Q is



wherein R_{9a} and R_{9b} are optional ring substituents, and when one or both are present, are the same or different and independently hydroxyl, halogen, alkyl, or aryl groups attached directly or through an ether linkage.

14. The compound of claim 13 wherein at least one of R_{9a} or R_{9b} is an alkyl selected from the group consisting of $-CH_3$ and $-OCH_3$.

15. The compound of claim 13 wherein at least one of R_{9a} or R_{9b} is a halogen selected from the group consisting of -Cl and $-CF_3$.

16. The compound of any one of claims 1 - 15 wherein one of R_{4a}, R_{4b}, R_{8a}, and R_{8b} is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain.

17. The compound of any one of claims 1- 15 wherein one of R_{4a} or R_{4b} and one of R_{8a} and R_{8b} is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain.

18. The compound of claim 16 wherein the C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain is selected from the group consisting of methyl and isobutyl.

19. The compound of claim 1 wherein

X is CH_2;

L_1 is a linker unit selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ and $-C(=O)-(CH_2)_3-$;

J a ring structure selected from the group consisting of naphthyl, phenyl, substituted phenyl, indole and substituted indole;

L_2 is $(CH_2)_2$;

W is $-NH-C(=NH)-NH_2$;

L_3 is a linker unit selected from the group consisting of $-C(=O)-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-$ and $-(CH_2)_y-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$;

Q is an aromatic carbocyclic ring selected from the group consisting of phenyl, substituted phenyl and naphthyl;

One of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} is methyl or isobutyl, and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen;

R_{6a} and R_{6b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and R_7; and

R_7 is selected from the group consisting of acetyl, methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, benzyl, benzoyl, hexanoyl, and polyethylene glycol.

20. The compound of claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof selected from the group consisting of:

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2 naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-methyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[4-(4-Chloro-phenyl)-pyrrolidine-3-carbonyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{1(R)-(4-chloro-2-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-p-tolyl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-acetyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-propionyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-butyryl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-(4-chloro-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methoxy-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-dimethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-methylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-diethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-isopropylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)- 5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl]-methanesulfonamide;

N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-acetamide;

2(S)-Amino-N-[1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-3(S)-yl]-propyl]-guanidine

N-[2-[4-[2(R)-Acetylamino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-3-oxo-4-phenethyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-[3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

2(S)-Amino-N-[1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

2(S)-Amino-N-[1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

N-[3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R),6(R)-dimethyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine;

N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-benzyl-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)- (3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-[1(R)-Benzyl-2-[4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

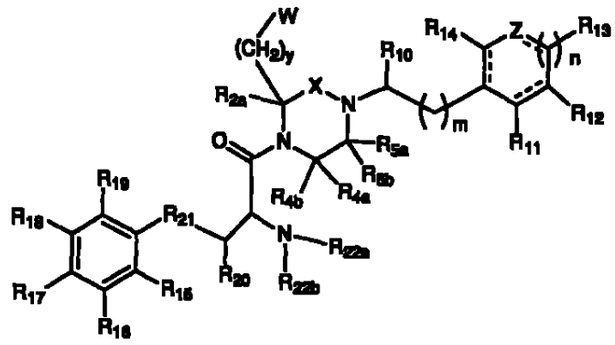
N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(4-phenyl-butyryl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-[3-[1-(2(R)-Amino-2-phenyl-acetyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine; and

N-[3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl]-guanidine.

21. The compound of claim 1 of the formula of structure II:



II

wherein

R_{10} is H or =O;

Z is N, NH, CH, CH_2 or N-CH_3;

R_{11}, R_{12}, R_{13} and R_{14} are independently hydrogen or a C_1 to C_6 linear or branched chain on the proviso that either R_{11} and R_{12}, or, if n is 1, R_{12} and R_{13}, can constitute an aromatic or non-aromatic carbocyclic ring;

R_{15}, R_{16}, and R_{19} are independently hydrogen or a hydroxyl, halogen, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage;

R_{17} and R_{18} are independently hydrogen, a hydroxyl, halogen, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage, or together constitute a fused aromatic ring;

R_{20} is hydrogen or a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain, optionally containing at least one N;

R_{21} is optionally not present, or if present is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain;

R_{22a} and R_{22b} are independently hydrogen or a C_1 to C_6 linear or branched chain on the proviso that R_{20} and one of R_{22a} and R_{22b} can form a nonaromatic heterocyclic ring;

m is from 0 to 6;

n is 0 or 1; and

the dashed lines are an optional double bond.

22. The compound of any one of claims 1, 19 or 21 wherein one of R_{5a} and R_{5b} is an (R)-configuration C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen.

23. The compound of claim 19 wherein one of R_{5a} and R_{5b} is (R)-methyl or (R)-isobutyl and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen.

24. The compound of claim 22 wherein L_1 is a linker unit selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ and $-(CH_2)_3-$.

25. The compound as in any of claims 22, 23 or 24 wherein the compound binds to the melanocortin 4 receptor with high affinity and exhibits no intrinsic activity at the melanocortin 4 receptor.

26. A pharmaceutical composition, comprising a compound of any one of claim 22, 23 or 24 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

27. A method of treating obesity or feeding-related disorders, comprising administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of claim 26.

28. The compound of any one of claims 1, 19 or 21 wherein one of R_{5a} and R_{5b} is an (R)-configuration C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen and wherein L_1 is selected from the group consisting of $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ and $-C(=O)-(CH_2)_3-$.

29. The compound of claim 19 wherein one of R_{5a} and R_{5b} is (R)-methyl or (R)-isobutyl and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen and wherein L_1 is selected from the group consisting of $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ and $-C(=O)-(CH_2)_3-$.

30. The compound as in any of claims 28 or 29 wherein the compound is an agonist or partial agonist at the melanocortin 4 receptor.

31. A method of treating obesity or feeding-related disorders, comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1, 19 or 21 wherein the compound binds to the melanocortin 4 receptor with high affinity and exhibits no intrinsic activity at the melanocortin 4 receptor.

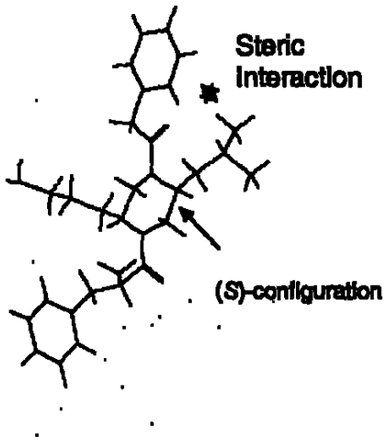


Fig. 1A

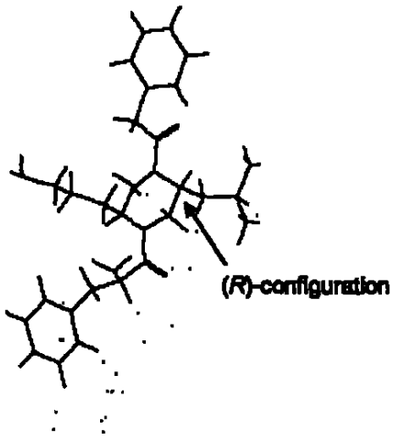


Fig. 1B

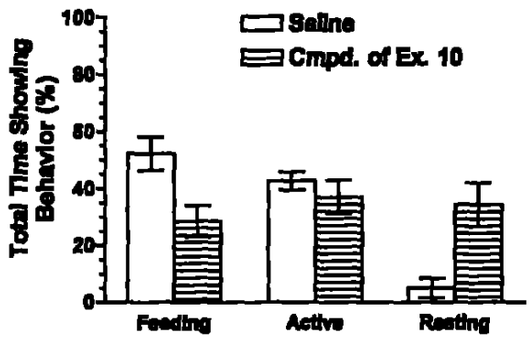


Fig. 2

LG 9

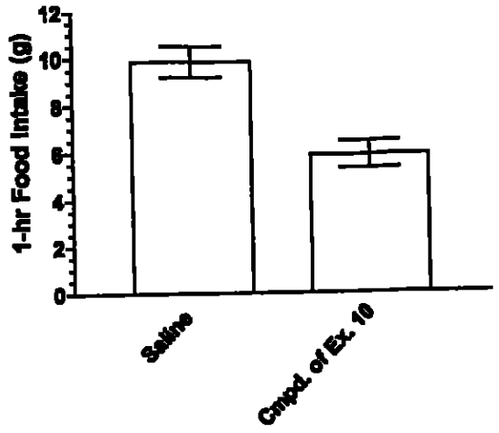


Fig. 3

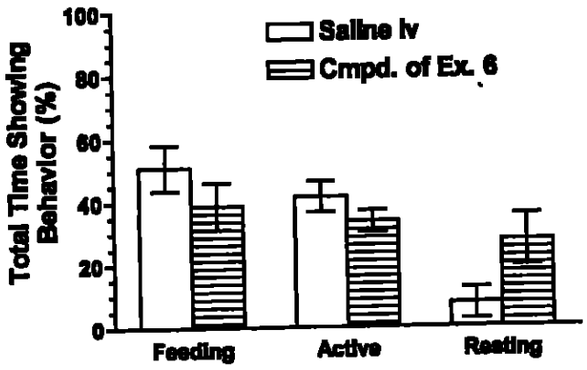


Fig. 4

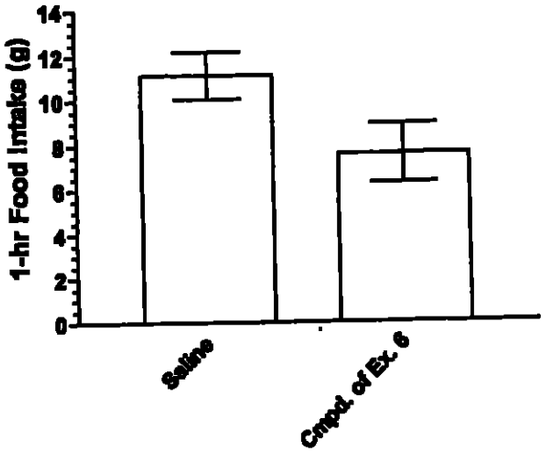

1-hr Food Intake (g)
0
2
4
6
8
10
12
14
Saline
Cmpd. of Ex. 6

Fig. 5

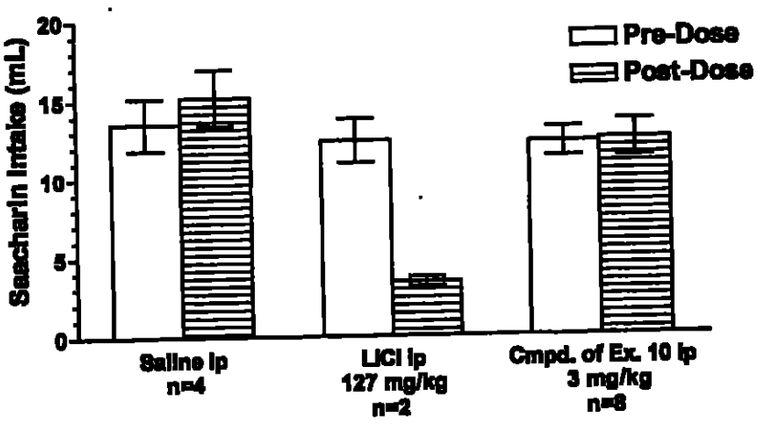

Saccharin Intake (mL)
0
5
10
15
20
Pre-Dose
Post-Dose
Saline ip
n=4
LiCl ip
127 mg/kg
n=2
Cmpd. of Ex. 10 ip
3 mg/kg
n=8

Fig. 6

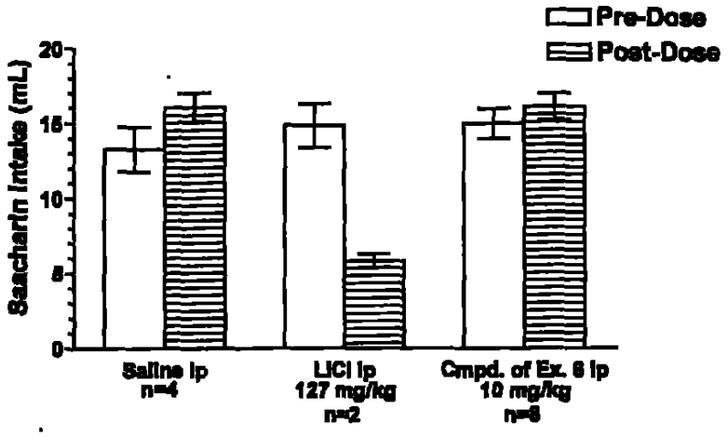

Pre-Dose
Post-Dose
Saccharin Intake (mL)
20
15
10
5
0
Saline ip
n=4
LiCl ip
127 mg/kg
n=2
Cmpd. of Ex. 6 ip
10 mg/kg
n=6

Fig. 7

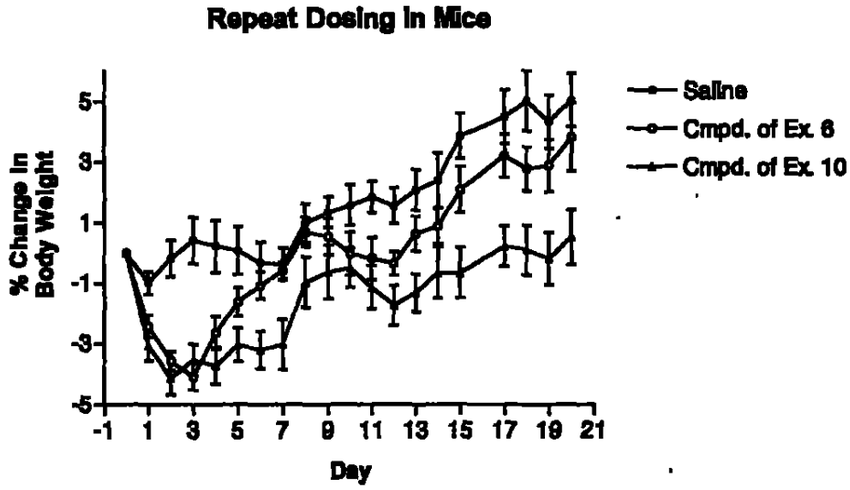

Repeat Dosing in Mice
% Change in Body Weight
5
3
1
-1
-3
-5
-1 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21
Day
Saline
Cmpd. of Ex. 6
Cmpd. of Ex. 10

Fig. 8

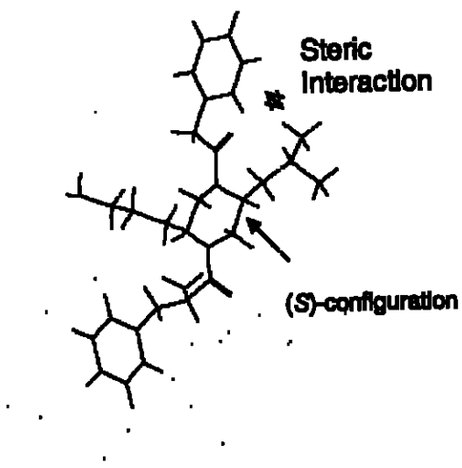


Fig. 1A

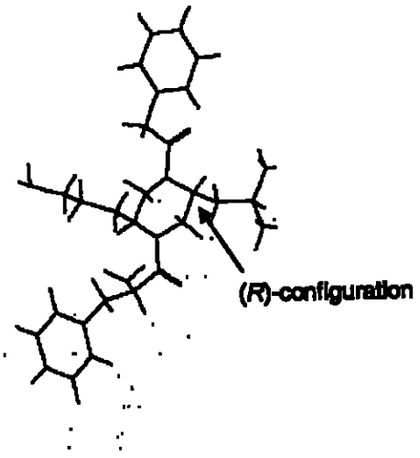


Fig. 1B

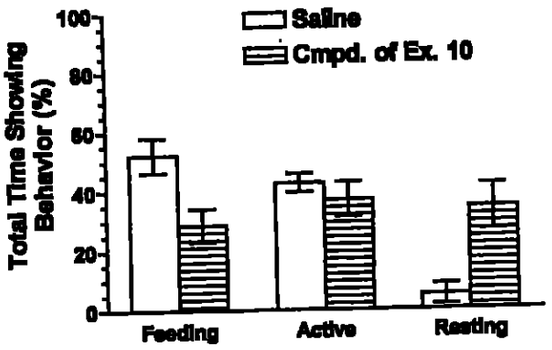


Fig. 2

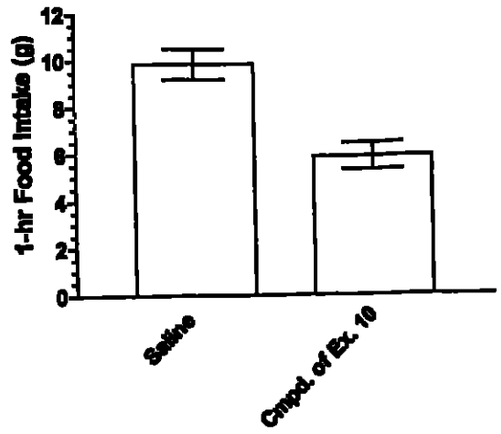

1-hr Food Intake (g)
12
10
8
6
4
2
0
Saline
Cmpd. of Ex. 10

Fig. 3

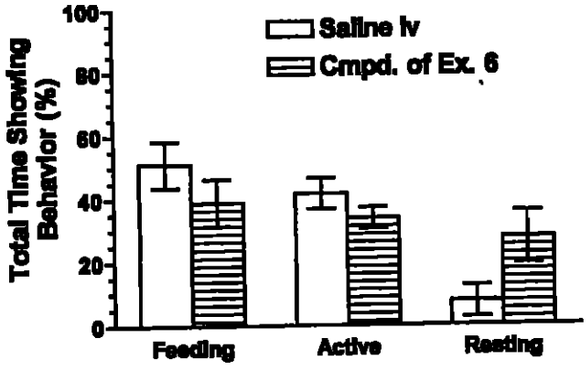

Total Time Showing Behavior (%)
100
80
60
40
20
0
Saline iv
Cmpd. of Ex. 6
Feeding
Active
Resting

Fig. 4

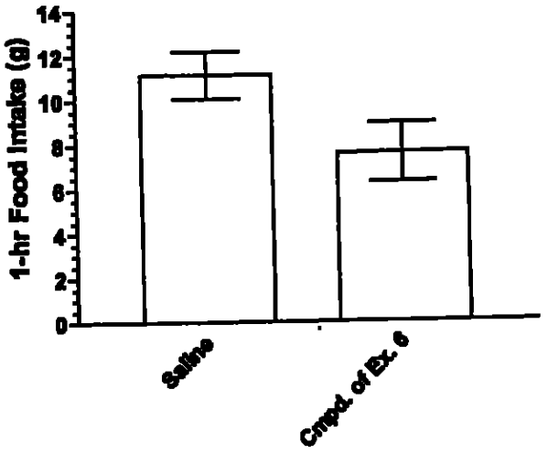

1-hr Food Intake (g)
14
12
10
8
6
4
2
0
Saline
Cmpd. of Ex. 6

Fig. 5

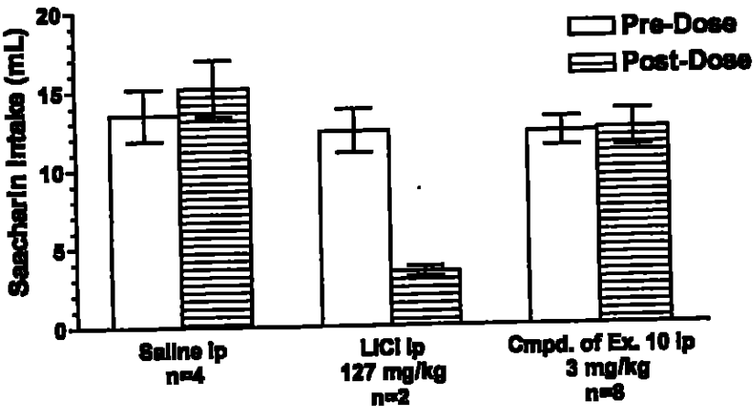

Saccharin Intake (mL)
20
15
10
5
0
Pre-Dose
Post-Dose
Saline ip
n=4
LiCl ip
127 mg/kg
n=2
Cmpd. of Ex. 10 ip
3 mg/kg
n=6

Fig. 6

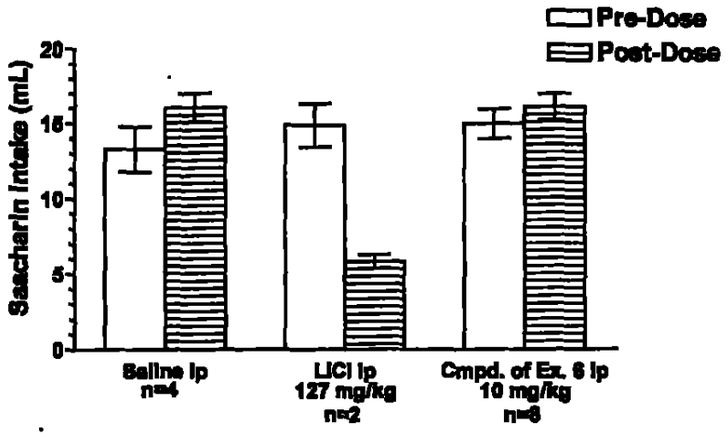

Pre-Dose
Post-Dose
Saccharin Intake (mL)
20
15
10
5
0
Saline ip
n=4
LiCl ip
127 mg/kg
n=2
Cmpd. of Ex. 6 ip
10 mg/kg
n=6

Fig. 7

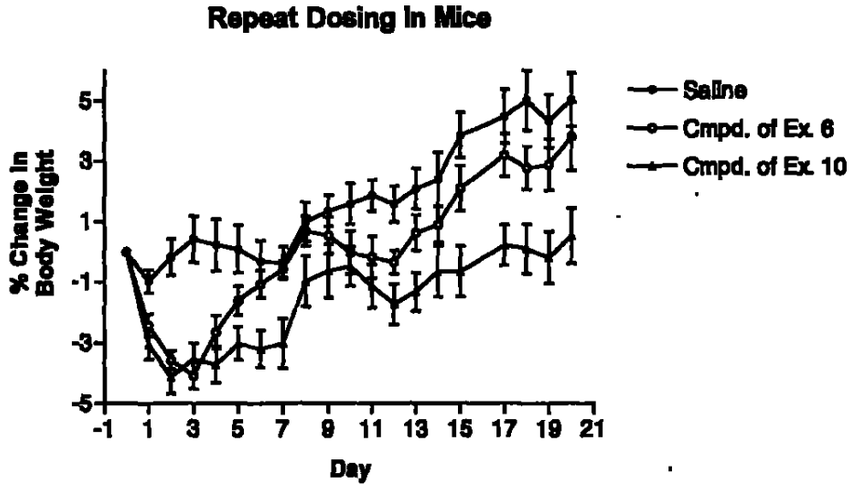

Repeat Dosing in Mice
% Change in Body Weight
5
3
1
-1
-3
-5
-1 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21
Day
Saline
Cmpd. of Ex. 6
Cmpd. of Ex. 10

Fig. 8

COMPUESTOS ESPECIFIC S AL RECEPTOR DE MELAN CORTINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de anillo de piperazina tetra y penta sustituida y de piperazina, los compuestos de anillo opcionalmente incuyen un miembro C=O o C=S, que se une a uno o más receptores de melanocortina y opcionalmente son agonistas, antagonistas, agonistas-antagonistas mezclados o agonistas inversos con respecto a uno o más receptores de melanocortina, y al uso de los mismos para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de melanocortina y relacionados con trastornos metabólicos, inmunes, o infecciosos.

DESCRIPCION DE LA TECNICA RELACIONADA

Nótese that la siguiente discusión se refiere a numerosas publicaciones por autor(es) y año de publicación, y que debido a las recientes fechas de publicación ciertas publicaciones no fueron consideradas como técnica precedente en comparación con la presente invención. La discusión de dichas publicaciones en la presente invención se proporciona para proveer antecedentes más completos y no se considera como una admisión de que dichas publicaciones son una técnica precedente para propósitos de determinación de patentabilidad.

Las piperazinas son una clase importante de moldes moleculares que ha sido empleada en el desarrollo de diversos fármacos. No obstante, en la técnica precedente generalmente se habían empleados

solamente los moldes de piperazina mono- o di- sustituida. En unos pocos casos se ha empleado piperazina tri-sustituida, tal como Indinavir (Merck), un fármaco inhibidor de la proteasa del VIH que incorpora una piperazina tri-sustituida.

Agentes específicos al receptor de melanocortina. Se ha identificado una familia de tipos y subtipos del receptor de melanocortina, incluyendo receptores de melanocortina 1 (MC1-R) expresados en melanocitos normales de humano y en células de melanoma, receptores de melanocortina 2 (MC2-R) para adrenocorticotropina (ACTH) expresada en células de la glándula adrenal, receptores de melanocortina 3 y receptores de melanocortina 4 (MC3-R y MC4-R), expresados principalmente en células en el hipotálamo, cerebro medio y tallo cerebral, y receptores de melanocortina 5 (MC5-R), expresados en una amplia distribución de tejidos.

En general, se cree que los compuestos específicos para MC1-R son útiles para el tratamiento del melanoma. Se cree que los compuestos específicos para MC3-R o MC4-R son útiles en la regulación de la homeostasis de la energía, incluyendo el uso de agentes para atenuar la ingesta de alimento y la ganancia de peso corporal, para uso en el tratamiento de la anorexia y la caquexia, para el tratamiento de la obesidad, y el tratamiento de otras indicaciones relacionadas con la ingesta de alimento y el metabolismo. Los compuestos específicos para MC3-R y MC4-R, entre otros receptores de melanocortina, se pueden utilizar adicionalmente como agentes para el tratamiento de la disfunción sexual, incluyendo disfunción eréctil en el varón. Se han explorado otros usos clínicos, tales como el uso de los antagonistas de MC4-R como fármacos ansiolíticos o antidepresivos. Otros compuestos específicos al receptor de melanocortina, tales como los agonistas de MCR-1, se pueden utilizar como agentes para bronceado para incrementar la producción de melanina en la piel, actuando como agentes

quimio-conservadores en contra de los efectos dañinos de la radiación solar por UV. Los compuestos específicos para MCR-1 y MCR-3 se pueden utilizar adicionalmente en la regulación de procesos inflamatorios. Los compuestos específicos para MCR-5 se pueden utilizar para el tratamiento del acné y trastornos relacionados con la piel debido a la sobre estimulación de la glándula sebácea. Los compuestos específicos para MCR-4 y MCR-5 se pueden utilizar para el tratamiento de la depresión. Los compuestos específicos para MCR-3 pueden encontrar uso como un terapéutico para el tratamiento de la hipertensión inducida por sal. En general, el sistema melanocortina está implicado en diversas funciones fisiológicas, incluyendo balance de energía, pigmentación, función sexual e inflamación.

No se ha elucidado completamente los mecanismos de acción de los compuestos específicos para MC3-R o MC4-R como agentes para atenuar la ingesta de alimento y la ganancia de peso corporal. Aunque la mayoría de los reportes sugieren que los agonistas de MC4-R se pueden emplear para atenuar la ingesta de alimento y la ganancia de peso corporal, es evidente que la proteína relacionada con agutí (AgRP), un agonista inverso endógeno, desempeña un papel crítico en el sistema regulador. Al menos un grupo ha sugerido que un antagonista neutro de AgRP puede producir efectos semejantes a los del agonista *in vivo*. (Adan, R. A. H. y Kas, M. J. H. Inverse agonist gains weight. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 24 (6): 315-321, 2003.) No obstante, hasta el momento no se han descrito ninguno de dichos compuestos. Además, todos o virtualmente todos los compuestos agonistas de MC4-R que se ha reportado que atenuan la ingesta de alimento o la ganancia de peso corporal en modelos animales han demostrado un efecto de "rebote", con animales ganando peso igual a o, en la mayoría de los casos, excediendo los controles del cese de la administración de los compuestos. Por lo tanto existe una necesidad para compuestos que atenúan la ingesta de

alimento o la ganancia de peso corporal sin ocasionar un efecto de rebote sobre el cese de la administración del compuesto.

Existe una necesidad significativa para compuestos con una alta especificidad para receptores discretos de la melanocortina, así como para compuestos que son agonistas, agonistas inversos, antagonistas, o que se unen de otra manera a receptores específicos a melanocortina. Los compuestos con una alta afinidad para los receptores de melanocortina se pueden utilizar para explotar respuestas fisiológicas variadas asociadas con receptores de melanocortina, como agonistas, antagonistas, agonistas inversos o de otra manera. Además, los receptores de melanocortina tienen un efecto sobre la actividad de diversas citocinas, y los compuestos con una alta afinidad para los receptores de melanocortina se pueden utilizar para regular la actividad de la citocina.

Compuestos de piperazina. Existen compuestos de piperazina y de piperidina conocidos, tales como aquellos descritos en WO 03/009850 (Amgen), WO 03/009847 (Amgen), WO 03/094918 (Neurocrine Biosciences), WO 03/1093234 (Procter & Gamble), WO 03/092690 (Procter & Gamble), WO 03/061660 (Eli Lilly and Company), WO03/053927 (Taisho Pharm.), WO 03/031410 (Neurocrine Biosciences), WO 03/007949 (Merck & Co.), WO 02/092566 (Taisho Pharm.), WO 02/079146 (Bristol-Myers Squibb Company), WO 02/070511 (Bristol-Myers Squibb Company), WO 02/068388 (Merck & Co.), WO 02/068387 (Merck & Co.), WO 02/067869 (Merck & Co.), WO 02/059095 (Eli Lilly and Company), WO 02/00259 (Taisho Pharm.), y WO 00/74679 (Merck & Co.), que se sostiene que son específico para receptores de melanocortina o receptores relacionados. No obstante, en general dichos compuestos tienen al menos dos grupos funcionales sustituidos, tienen una afinidad y especificidad relativamente pobre, y no son adecuados para uso como un compuesto fármaco. Existe una necesidad significativa de

compuestos con alta especificidad para receptores discretos, tales como los receptores específicos a melanocortina, así como los compuestos que son agonistas, agonistas inversos, o antagonistas para dichos receptores. Los compuestos de alta afinidad para dichos receptores se pueden utilizar para explotar respuestas fisiológicas variadas asociadas con los receptores, ya sea como agonistas o antagonistas. Por lo tanto existe una necesidad de compuestos que sean más selectivos, incluyendo una mayor afinidad y especificidad, y en particular de compuestos que tengan al menos cuatro grupos sustituidos biológicamente activos. Esta invención se dirige a esa necesidad.

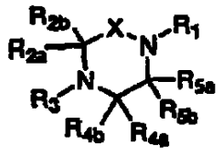
El documento WO 02/085925, "Melanocortin Receptor Ligands", a The Proctor & Gamble Company, describe estructuras de cetopiperazina y métodos de síntesis de las mismas, pero no describe estructuras de piperazina, estructuras de piperazina con cuatro grupos sustituidos, métodos para sintetizar estructuras de piperazina, métodos para sintetizar estructuras de piperazina o de cetopiperazina con cuatro grupos sustituidos, o métodos para sintetizar estructuras ópticamente puras, y adicionalmente no describe estructuras con un grupo sustituyente particular que es un residuo D-Phe particular, o un derivado u homólogo del mismo, opcionalmente con un grupo amina modificado en el extremo.

Con respecto a ciertos objetivos, métodos, esquemas sintéticos, utilidades, aplicaciones, definiciones, protocolos y otras descripciones, esta solicitud se refiere a PCT/US02/25574, titulada Peptidomimetics of Biologically Active Molecules, presentada el 12 de agosto de 2002; a PCT/US01/50075, titulada Identification of Target-Specific Folding Sites in Peptides and Proteins, presentada el 19 de diciembre de 2001; y a la Solicitud de Patentes de E.U.A. No. 10/762,079, titulada Piperazine Melanocortin-Specific Compounds, presentada el 20 de enero de 2004; y las especificaciones de cada una de las

precedentes se incorporan en la presente invención como referencia como se establece más adelante por completo.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En una modalidad, la invención provee un compuesto que tiene la fórmula de estructura I:



I

o un enantiómero, estereoisómero o diaestereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

X es CH_2, C=O o C=S;

R_1 es $-L_1-J$;

Uno de R_{2a} y R_{2b} es $-L_2-W$ y el remanente de R_{2a} y R_{2b} es hidrógeno;

R_3 es $-L_3-Q$;

L_1 es un enlace o una unidad enlazadora que comprende de uno a ocho átomos en la estructura base seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno;

J es una estructura en anillo seleccionada a partir del grupo que consiste de anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos, anillos carbocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, grupos de anillo carbocíclico fusionado aromático sustituidos o no sustituidos, dos anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos en donde los anillos están unidos por un enlace o por -O-, y grupos de anillo heterobicíclico

fusionado aromático sustituidos o no sustituidos; en donde en cada caso los anillos incluyen 5 ó 6 átomos en el anillo;

L_2 es un enlace o un $-(CH_2)_y-$;

W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico, donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno u oxígeno;

L_3 es un enlace o una unidad enlazadora que comprende de uno a nueve átomos en la estructura base seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno;

Q es un anillo carbocíclico aromático seleccionado a partir del grupo que consiste de fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido;

Uno o dos de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son independientemente $-L_2-W$ o una cadena alifática de C_1 a C_8 lineal o ramificada y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno, con la condición de que al menos uno de R_{4a} y R_{4b} y al menos uno de R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno; e

y es cada vez que se presenta independientemente de 1 a 6.

En una modalidad de la invención, X es CH_2 en el compuesto de estructura 1.

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura I, L_1 puede ser una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-NH-$,

$-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

-NH-C(=O)-,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-SO_2-(CH_2)_y-$,

-C(=O)-NH-,

$-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$,

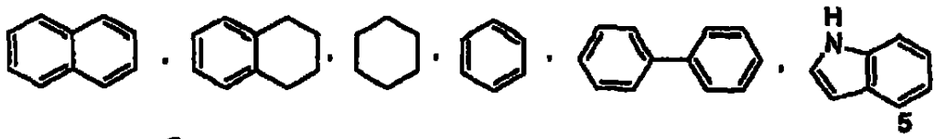
$-C(=O)-(CH_2)_y-$,

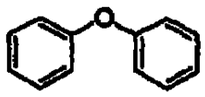
-C(=O)- y

$-C(=O)-O-(CH_2)_y-$,

en donde y es de 1 a 6.

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura 1, J es una estructura en anillo sustituido o no sustituido seleccionado a partir del grupo que consiste de



y 

En otra modalidad de la invención J se sustituye con uno o más sustituyente del anillo independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de grupos hidroxilo, halógeno, sulfonamida, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter en el compuesto de estructura 1.

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura 1, L_2 es $(CH_2)_y$ en donde y es entre 1 y 4.

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura 1, W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico seleccionado a partir del grupo que consiste de $-NH_2$ y $-NH-C(=NH)-NH_2$.

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura 1, W puede ser una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico, donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno seleccionado a partir del grupo que consiste de:

$-NH-C(=O)-CH_3$,

$-C(=O)-NH-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3$,

$-NH-C(=NH)-NH_2$,

$-NH-C(=O)-O-CH_3$,

$-NH-C(=O)-CH_3$,

$-NH-C(=O)-NH_2$,

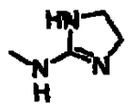
$-NH-C(=O)-NH-CH_3$,

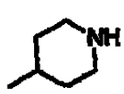
$-NH-SO_2-NH_2$,

$-NH-SO_2-CH_3$,

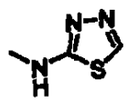
$-C(=O)-NH_2$,

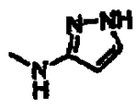
$-OH$,

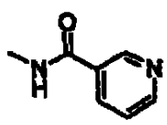


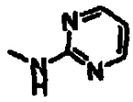


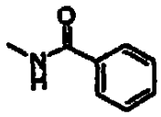


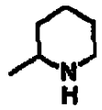
 ,

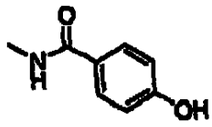
 ,

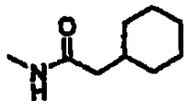
 ,

 ,

 ,

 ,

 , y

 .

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura I, L_3 puede ser una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-O-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-N(R_{6a},R_{6b})$,

$-(CH_2)_y-NR_{6a}-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-CH(NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-CH(NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)y-CH(CH_3)-O-$,

$-(CH_2)_y-CH(CH_3)-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-S-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-S-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

$-NH-C(=O)-$,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-NH-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-S$,

$-NH-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y(=O)-NH-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-C(=O)-NH-$

-C(=O)-NH-$(CH_2)_y$-,

-C(=O)-CH(NR_{6a}, NR_{6b})-$(CH_2)_y$,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-O-,

-C(=O)-CH(CH_3)-O-,

-C(=O)-CH(CH_3)-NH-,

-C(=O)-CH(CH_3)-NH-C(=O)-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-

-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH(NR_{6a}, NR_{6b})-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH(NR_{6a}, NR_{6b})-$(CH_2)_y$-,

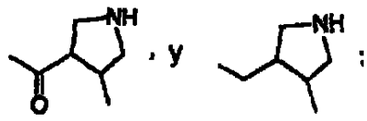
-C(=O)-$(CH_2)_y$-CH(NR_{6a}, NR_{6b})-C(=O)-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-S-,

-C(=O)-$(CH_2)_y$-S-S-,

-C(=O)-,

-C(=O)-O-$(CH_2)_y$-,



en donde

R_{6a} y R_{6b} se selecciona cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, R_7 y R_7-R_8;

R_7 es un residuo de aminoácido o un grupo amina modificado en el extremo, con la condición de que si R_8 está presente, R_7 es un residuo de aminoácido;

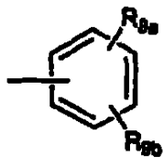
R_8 es H o un grupo amina modificado en el extremo; e

y es de 1 a 6, con la condición de que en donde cualquier unidad enlazadora incluye dos valores del índice y, el total de dichos valores del índice y es de 2 a 6.

En el compuesto de estructura 1, el residuo de aminoácido en R_7, si se provee, puede ser un L-aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Achc, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp(3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpi, Disc, Dpr(beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, 2-Naftilacetilo, (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-fenilPro, 5-fenilPro, Pyr, Sar, Tle, Tiq, Atc, Igl, Hyp(2-Naftil), Hyp(fenil), 2-Aic, Idc, 1-Aic, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naftil), Ser(fenil), Ser(4-Cl-fenil), Ser(2-Cl-fenil), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naftil), Thr(fenil), Thr(4-Cl-fenil) y Thr(2-Cl-fenil), Nle, Leu, Ile, Val y Beta-Ala.

En el compuesto de estructura 1, el grupo amina modificado en el extremo, si se provee, se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropanmetilo, hexanoilo, heptanoilo, acetilo, propionoilo, butanoilo, fenilacetilo, ciclohexilacetilo, naftilacetilo, cinnamoilo, fenilo, bencilo, benzoilo, 12-Ado, 7'-amino heptanoilo, 6-Ahx, Amc y 8-Aoc. Alternativamente, el grupo amina modificado en el extremo es polietilenglicol con un peso molecular de la fórmula de entre 100 y 10,000.

En cualquiera de las descripciones precedentes de los compuesto de estructura 1, Q puede ser



en donde R_{9a} y R_{9b} son sustituyentes opcionales del anillo, y cuando uno o ambos están presentes, son los mismos o son diferentes y son independientemente grupos hidroxilo, halógeno, alquilo, o arilo unido directamente o a través de un enlace éter. En una modalidad, al menos uno de R_{9a} o R_{9b} es un alquilo seleccionado a partir del grupo que consiste de -

CH_3 y -OCH_3. En otra modalidad, al menos uno de R_{6a} o R_{6b} es un halógeno seleccionado a partir del grupo que consiste de -Cl y -CF_3.

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura 1, uno de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada. En otra modalidad preferida, uno de R_{4a} o R_{4b} y uno de R_{5a} y R_{5b} es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada. En cualquier caso, la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de metilo e isobutilo.

En otra modalidad de la invención, en el compuesto de estructura I se obtienen las siguientes asignaciones:

X es CH_2;

L_1 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_2$-, -CH_2-, -C(=O)-CH_2-, -C(=O)-$(CH_2)_2$- y -C(=O)-$(CH_2)_3$-;

J es una estructura en anillo seleccionada a partir del grupo que consiste de naftilo, fenilo, fenilo sustituido, indol e indol sustituido;

L_2 es $(CH_2)_3$;

W es -NH-C(=NH)-NH_2;

L_3 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de -C(=O)-(C-$NR_{6a}R_{6b}$)-$(CH_2)_y$-, -C(=O)-$(CH_2)_y$- e -$(CH_2)_y$-(C-$NR_{6a}R_{6b}$)-$(CH_2)_y$-;

Q es un anillo carbocíclico aromático seleccionado a partir del grupo que consiste de fenilo, fenilo sustituido y naftilo;

Uno de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} y R_{5b} es metilo o isobutilo, y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno;

R_{6a} y R_{6b} se selecciona cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno y R_7; y

R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste de acetilo, metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, benzoilo, hexanoilo, y polietilenglicol.

Por lo tanto en una modalidad la invención incluye los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2 naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-6(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cloro-4-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-metil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[4-(4-Cloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{1(R)-(4-cloro-2-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(3-fenil-propil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-p-tolil-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-acetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-propionil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-butiril)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1-metil-1]H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propionil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dimetilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-metilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dietilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-isopropilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida;

N-{1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(4-imidazol-1-il-bencil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-metansulfonamida;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida;

2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-3(S)-il]-propil}-guanidina

N-[2-[4-[2(R)-Acetilamina-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propil)-piperazin-1-il]-1(R)(4-cloro-bencil)-2-oxo-etil]-acetamida;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-3-oxo-4-fenetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-3-oxo-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

2(S)-Amino-N-{1(R)-(4-cloro-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida;

2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida;

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-cloro-fenil)-propionil]-5(R),6(R)-dimetil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-bencil-2-oxo-etil}-acetamida;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-2-oxo-etil]-acetamida;

N-{1(R)-Bencil-2-[4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida;

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-fenilacetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(3-fenil-propionil)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

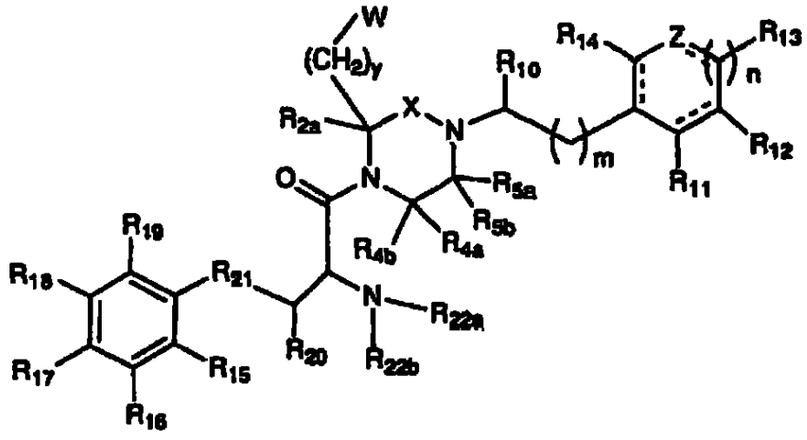
N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(4-fenil-butiril)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-(3-{1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-fenilacetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-2-fenil-acetil)-5(R)-metil-4-(3-fenil-propionil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; y

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina.

En incluso otra modalidad, la invención se puede caracterizar como un compuesto de la fórmula de estructura II:



II

en donde

R_{10} es H o =O;

Z es N, NH, CH, CH_2 o N-CH_3;

R_{11}, R_{12}, R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno o una cadena de C_1 a C_8 lineal o ramificada con la condición de que cualquiera de R_{11} y R_{12}, o, si n es 1, R_{12} y R_{13}, pueden constituir un anillo carbocíclico aromático o no aromático;

R_{15}, R_{16}, y R_{19} son independientemente hidrógeno o un grupo hidroxilo, halógeno, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter;

R_{17} y R_{18} son independientemente hidrógeno, un grupo hidroxilo, halógeno, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter, o juntos constituyen un anillo aromático fusionado;

R_{20} es hidrógeno o una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada, opcionalmente conteniendo al menos un N;

R_{21} opcionalmente no está presente, o si está presente es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada;

R_{22a} y R_{22b} son independientemente hidrógeno o una cadena de C_1 a C_6 lineal o ramificada con la condición de que R_{20} y uno de R_{22a} y R_{22b} pueden formar un anillo heterocíclico no aromático;

m es de 0 a 6;

n es 0 ó 1; y

las líneas punteadas son un enlace doble opcional.

Por lo tanto los compuestos de la invención incluyen compuestos en donde uno de R_{5a} y R_{5b} es una configuración (R) de la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada, preferiblemente (R)-metilo o (R)-isobutilo, y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno, y opcionalmente de manera adicional en donde L_1 es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$. En una modalidad de la invención, dichos compuestos se pueden caracterizar porque se unen al receptor de melanocortina 4 con alta afinidad y no exhiben una actividad intrínseca en el receptor de melanocortina 4. La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica incluyendo dichos compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluso incluye adicionalmente un método para tratar los trastornos relacionados con la obesidad o con la

alimentación, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica.

Los compuestos de la invención incluyen adicionalmente compuestos en donde uno de R_{5a} y R_{5b} es una configuración (R) de la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada, preferiblemente (R)-metilo o (R)-isobutilo, y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno y en donde L_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ y $-C(=O)-(CH_2)_3-$. En una modalidad de la invención, dichos compuestos se pueden caracterizar porque son un agonista o agonista parcial en el receptor de melanocortina 4.

En una modalidad de la invención se provee un método para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad o la alimentación, el método incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en donde el compuesto se une al receptor de melanocortina 4 con alta afinidad y no exhibe actividad intrínseca en el receptor de melanocortina 4.

En otra modalidad la presente invención provee un compuesto que es un agonista de un receptor de melanocortina, incluyendo MC1-R, MC3-R, MC4-R, o MC5-R.

En otra modalidad, la presente invención provee un compuesto que es un agonista de un receptor de melanocortina, incluyendo MC1-R, MC3-R, MC4-R, o MC5-R.

En otra modalidad, la presente invención provee un compuesto que es un agonista inverso de un receptor de melanocortina, incluyendo MCi-R, MC3-R, MC4-R, o MC5-R.

En otra modalidad, la presente invención provee un compuesto que es un antagonista de un agonista inverso, tal como una proteína

relacionada con agutí (AgRP), de un receptor de melanocortina, incluyendo MC4-R.

En incluso otra modalidad, la presente invención provee un compuesto que se une con alta afinidad a un receptor de melanocortina, incluyendo MCI-R, MC3-R, MC4-R, o MC5-R, pero el cual es funcionalmente inactivo a concentraciones fisiológicamente relevantes, es un agonista o antagonista débil (EC_{50} de 100 nM o mayor), es un agonista inverso o es un antagonista de un agonista inverso.

En incluso otra modalidad, la presente invención provee un compuesto que se une con alta afinidad y especificidad a MC4-R pero el cual no tiene actividad intrínseca en MC4-R, y el cual se puede emplear para atenuar la ingesta de alimento y la ganancia de peso corporal, incluyendo pero no limitado al tratamiento de un trastorno o condición tal como obesidad y alteración asociada con la homeostasis de energía.

La invención incluye adicionalmente un método para alterar un trastorno o condición asociada con la actividad de un receptor de melanocortina, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención. En una modalidad el trastorno o condición es un trastorno de la alimentación tal como caquexia. En otra modalidad el trastorno o condición es una alteración asociada con la obesidad y asociada con la homeostasis de la energía.

Un objetivo principal de la presente invención es proveer isómeros conformacionalmente restringidos de piperazinas tetra- o penta-sustituidas o derivados de los mismos, en donde los sustituyentes del grupo pendiente son porciones de aminoácido, porciones de cadena lateral de aminoácido o derivados de los mismos, de tal manera que el compuesto en anillo resultante imita biológicamente una estructura peptídica relevante que se vuelve reversa que es característica de los péptidos de melanocortina.

Otro objetivo de la presente invención es proveer compuestos de piperazina tetra- o penta-sustituida y derivados de los mismos.

Otro objetivo de la presente invención es proveer compuestos de piperazina y derivados de los compuestos de piperazina con al menos cuatro grupos pendientes, dichos grupos pendientes consistiendo de cualquier porción diferente a H, O, S, o un halógeno.

Otro objetivo de la presente invención es proveer compuesto núcleo de piperazina en donde se proveen los grupos pendientes, dichos grupos pendientes son o incluyen porciones de cadena lateral de aminoácido.

Otro objetivo de la presente invención es proveer compuestos de piperazina tetra- o penta-sustituida o derivados de los mismos en donde dichos compuestos son específicos para uno o más receptores de melanocortina.

Otro objetivo de la presente invención es proveer un método para la síntesis de compuestos de piperazina tetrasustituidos.

Otros objetivos, ventajas y características novedosas, y el alcance adicional de la aplicación de la presente invención se establecerá en parte en la descripción detallada a continuación, tomada en conjunción con los dibujos anexos, y en parte será evidente a aquellos expertos en la técnica después del examen de lo siguiente, o se puede aprender mediante la práctica de la invención. Los objetivos y ventajas de la invención se pueden llevar a cabo y alcanzar por medio de la instrumentación y combinaciones particularmente señaladas en las reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

Los dibujos anexos, los cuales se incorporan en y forman una parte de la especificación, ilustran una o más modalidades de la presente invención y, junto con la descripción, sirve para explicar los principios de la

invención. Los dibujos solamente son para el propósito de ilustrar una o más modalidades preferidas de la invención y no se consideran como limitantes de la invención. En los dibujos:

Las figuras 1A y 1B ilustran una interacción estérica mediante la colocación del grupo R_5 en una configuración (S) o (R), respectivamente;

La figura 2 es una gráfica que muestra la conducta en un animal modelo después de la administration del compuesto del ejemplo 10 o un control;

La figura 3 es una gráfica de la ingesta de alimento en una hora en un animal modelo después de la administración del compuesto del ejemplo 10 o un control.

La figura 4 es una gráfica que muestra la conducta en un animal modelo después de la administración del compuesto del ejemplo 6 o un control.

La figura 5 es una gráfica de la ingesta de alimento durante una hora en un animal modelo después de la administración del compuesto del ejemplo 6 o un control;

La figura 6 es una gráfica de la ingesta de sacarina en una prueba de respuesta condicionada de aversión al sabor del compuesto del ejemplo 10 en comparación con controles positivos y negativos;

La figura 7 es una gráfica de la ingesta de sacarina en una prueba de respuesta condicionada de aversión al sabor del compuesto del ejemplo 6 en comparación con controles positivos y negativos; y

La figura 8 es una gráfica del cambio porcentual en el peso corporal en un animal modelo de animales en fase de crecimiento por un periodo de 21 días en donde el control negativo y los compuestos de los ejemplos 6 y 10 se administraron por 7 días.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En esta invención se describe que los anillos de piperazina, incluyendo derivados del anillo de piperazina, se pueden emplear con al menos cuatro descripciones, en donde cada descrición es un grupo pendiente separado único a un átomo dado del anillo. Mediante el empleo de cuatro o cinco descripciones, los inventores han encontrado adicionalmente que generalmente la quiralidad del anillo, y la estereoestructura, son fijas en una estructura deseada, por lo tanto imitando más cercanamente los farmacóforos deseados, y con las descripciones ubicados en el espacio químico más relevante.

Por lo tanto esta invención describe el uso de piperazina tetra- o penta-sustituida y moldes derivados relacionados para el diseño del fármaco. La invención también se refiere adicionalmente a piperazinas enantioméricamente puras tetra-sustituidas, preferiblemente elaboradas mediante los esquemas sintéticos descritos en la presente invención o variantes de los mismos. Un anillo clásico de piperazina es una estructura en anillo de seis miembros conformacionalmente dinámica. Esta puede existir en una variedad de estados conformacionales, comúnmente referidos como conformaciones en silla, bote, silla girada o bote girado. Debido a este dinamismo en los estados estructurales, la ubicación de las descripciones en el anillo desempeña un papel importante en la estabilización de anillo en un estado conformacional particular; si se selecciona el estado conformacional apropiado, esto conduce a la elaboración de una molécula más selectiva para su receptor en términos de afinidad de unión y de actividad funcional intrínseca. Por ejemplo, una colocación 1,3 axial de dos descripciones masivas generalmente ocasiona interacciones estéricas desfavorables entre estos dos grupos, y por lo tanto hace a una conformación en silla menos

energéticamente estable. Consecuentemente, la conformación en silla es menos preferida, resultando en una conformación de silla o de bote girado. La conformación en silla o en bote girado resulta en un alineamiento estereoquímico específico de las descripciones, el cual es específicamente relevante a la interacción con el receptor deseado. Por lo tanto una conformación que se produce a partir de una colocación 1,3 axial de dos descripciones puede resultar en una estructura más selectiva para un subtipo dado del receptor.

En un aspecto amplio, la invención describe y revela el uso de piperazina tetra- o penta-sustituida y compuestos relacionados con anillo derivado de piperazina como agentes biológicamente activos. En un aspecto relacionado, la invención describe y revela el uso de piperazina tetra- o penta-sustituida y compuestos relacionados con el anillo derivado de piperazina como imitadores de los farmacóforos deseados, incluyendo pero no limitado a farmacóforos derivados a partir de metalopéptidos biológicamente activos, dichos metalopéptidos biológicamente activos pueden derivarse a su vez a partir de péptidos biológicamente activos, polipéptidos o proteínas.

En incluso otra modalidad, la invención describe piperazina tetra- o penta-sustituida y compuestos relacionados con el anillo derivado de piperazina específicos para sistemas de receptor acoplado a proteína G, dichos sistemas incluyendo, pero no limitados a, melanotropina o receptores de melanocortina (MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R).

En incluso otra modalidad, la invención provee esquemas y métodos novedosos para la síntesis de piperazina tetra-sustituida y compuestos relacionados con el anillo derivado de piperazina.

Definiciones. Antes de proceder adicionalmente con la descripción de la invención, ciertos términos se definen como se establece en la presente invención.

El "aminoácido" y "aminoácidos" utilizados en esta invención, y los términos como se utilizan en la especificación y en las reivindicaciones, incluyen los aminoácidos conocidos de la proteína que se presentan de manera natural, los cuales se refieren tanto mediante su abreviatura común de tres letras como mediante la abreviatura de una letra. Véase generalmente Synthetic Peptides: A User's Guide, GA Grant, editor, W. H. Freeman & Co., New York, 1992, las enseñanzas del cual se incorporan en la presente invención como referencias, incluyendo el texto y el cuadro establecido en las páginas 11 hasta 24. Como se estableció anteriormente, el término "aminoácido" también incluye estereoisómeros y modificaciones de aminoácidos de proteína que se presentan de manera natural, aminoácidos no protéicos, aminoácidos modificados pos-traduccionalmente, aminoácidos enzimáticamente sintetizados, aminoácidos derivados, construcciones o estructuras diseñadas para imitar a los aminoácidos, y los similares. Los aminoácidos modificados e inusuales generalmente se describen en Synthetic Peptides: A User's Guide, anteriormente citado; Hruby VJ, Al-obeidi F y Kazmierski W: Biochem J 268: 249-262,1990; y Toniolo C: Int J Peptide Protein 35: 287-300, 1990: las enseñanzas de todos los cuales se incorporan en la presente invención como referencia.

El término "porción de cadena lateral de aminoácido" utilizado en esta invención incluye cualquier cadena lateral de cualquier aminoácido, como se define el término "aminoácido" en la presente invención, incluyendo cualquier derivado de una porción de cadena lateral de aminoácido, como se define en la presente invención el término "derivado". Por lo tanto, éste incluye la porción de cadena lateral presente en los aminoácidos que se presentan de

manera natural. Este incluye adicionalmente porciones de cadena lateral en aminoácidos modificados que se presentan de manera natural, tales como aminoácidos glucosilados. Este incluye adicionalmente porciones de cadena lateral en estereoisómeros y modificaciones de aminoácidos protéicos que se presentan de manera natural, aminoácidos no protéicos, aminoácidos modificados post-traduccionalmente, aminoácidos enzimáticamente sintetizados, aminoácidos derivados, construcciones o estructuras diseñadas para imitar a los aminoácidos, y los similares. Por ejemplo, la porción de cadena lateral de cualquier aminoácido descrito en la presente invención se incluye dentro de la definición de una porción de cadena lateral del aminoácido.

El "derivado" de una porción de cadena lateral del aminoácido incluye cualquier modificación a o variación en cualquiera porciones de cadena de aminoácido, incluyendo una modificación de las porciones de cadena lateral de un aminoácido que se presenta de manera natural. A manera de ejemplo, los derivados de las porciones de cadena lateral de aminoácido incluyen porciones alquilo, arilo o aralquilo de cadena recta o ramificada, cíclica o no cíclica, sustituida o no sustituida, y saturada o no saturada.

Las siguientes abreviaturas para los aminoácidos, porciones de cadena lateral de aminoácido o derivados y constituyentes de los mismos tienen los significados dados, se entiende que cualquier aminoácido puede estar en cualquier configuración L o D:

Abu: ácido gamma-amino butírico

2-Abz: ácido 2-amino benzóico

3-Abz: ácido 3-amino benzóico

4-Abz: ácido 4-amino benzóico

Achc: ácido 1-amino-ciclohexano-1-carboxílico

Acpc: ácido 1-amino-ciclopropano-1-carboxílico

12-Ado: ácido 12-aminododecanóico

Aib: ácido alfa-aminoisobutírico

1-Aic: ácido 2-aminoindano-1-carboxílico

2-Aic: ácido 2-aminoindano-2-carboxílico

6-Ahx: ácido 6-aminohexanóico

Beta-Ala: Beta-alanina

Amb: ácido 4-(aminometil)-benzóico

Amc: ácido 4-(aminometil)-ciclohexano carboxílico

7'-amino-heptanoil: NH_2-$(CH_2)_6CO$-

8-Aoc: ácido 8-amino octanóico

Arg(Tos): N^G-para-tosil-arginina

Asp(anilino): ácido beta-anilino-aspártico

Asp(3-Cl-anilino): ácido beta-(3-cloro-anilino)-aspártico

Asp(3,5-diCl-anilino): ácido beta-(3,5-dicloro anilino)-aspártico

Atc: ácido 2-aminotetralin-2-carboxílico

11-Aun: ácido 11-amino undecanóico

AVA: ácido 5-amino valérico

Beta-hHyp(Bzl): Beta-(O-bencil)-homohidroxiprolina

Beta-hSer(Bzl): Beta-(O-bencil)-homoserina

Bip: bifenilalanina

Bzl: bencilo

Bz: benzoilo

Cha: ciclohexilalanina

Chg: ciclohexilglicina

Cmpi: 4-carboximetil-piperazina

Cys(Bzl): S-bencil-cisteína

Dip: 3,3-difenilalanina

Disc: ácido 1,3-dihidro-2H-isoindolcarboxílico

Dpr(beta-Ala): ácido N^{beta}-(3-aminopropil)-alfa,beta-diaminopropiónico

Et: etilo

GAA - ácido epsilon-guanidino acético

GbzA: ácido 4-guanidino benzóico

B-Gpa: ácido 3-guanidino propiónico

GVA(Cl): ácido beta-cloro-epsilon-guanidino valérico

Heptanoilo: CH_3-$(CH_2)_5$CO-

hPhe: homofeniloalanina

hSer: homoserina

Hyp: hidroxi prolina

hHyp: homo hidroxi prolina

Hyp(Bzl): O-bencil-hidroxiprolina

Hyp(2-naftil): O-2'naftil-hidroxiprolina

Hyp(fenil): O-fenil-hidroxiprolina

Idc: ácido indolina-2-carboxílico

Igl: indanilglicina

Inp: ácido isonipecótico

Lys(Z): N-epsilon-benciloxicarbonil-lisina

Me-metilo

Nal 1: 3-(1-naftil)alanina

Nal 2: 3-(2-naftil)alanina

(N-Bzl)Nal 2: N-bencil-3-(2-naftil)alanina

2-Naftilacetil: 2-naftil-CH_2CO-

(Nlys)Gly: N-(4-aminobutil)-glicina

(N-PhEt)Nal 2: N(2-feniletil)-3-(2-naftil)alanina

OcHx: ciclohexil éster

Phg: fenilglicina

Phe(4-F): para-fluoro-fenilalanina

Phe(4-Br): 4-bromo-fenilalanina

Phe(4-CF_3): 4-trifluorometil-fenilalanina

Phe(4-Cl): 4-cloro-fenilalanina

Phe(3-Cl): 3-cloro-fenilalanina

Phe(2-Cl): 2-cloro-fenilalanina

Phe(2,4-diCl): 2,4,-dicloro-fenilalanina

Phe(2,4-diF): 2,4-difluoro-fenilalanina

Phe(3,4-diCl): 3,4,-dicloro-fenilalanina

Phe(5-Cl): 5-cloro-fenilalanina

Phe(2-Cl,4-Me): 2-cloro-4-metil-fenilalanina

Phe (2-Me,4-Cl): 4-cloro-2-metil-fenilalanina

Phe (2-F,4-Cl): 3-cloro-2-fluoro-fenilalanina

Phe(2,4-diMe): 2,4-dimetil-fenilalanina

Phe(2-Cl,4-CF_3): 2-cloro-4-trifluorometil-fenilalanina

Phe(3,4-diF): 3,4-difluoro-fenilalanina

Phe(4-I): 4-yodo-fenilalanina

Phe(3,4-di-OMe): 3,4,-dimetoxi-fenilalanina

Phe(4-Me): 4-metil-fenilalanina

Phe(4-OMe): 4-metoxi-fenilalanina

Phe(4-NC): 4-ciano-fenilalanina

Phe(4-NO_2): 4-nitro-fenilalanina

Pip: ácido pipecólico

Pr: propilo

Pr-I: isopropilo

4-phenylPro: ácido 4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico

5-phenylPro: ácido 5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico

3-Pya: 3-piridilalanina

Pyr: ácido piroglutámico

Qal(2'): beta-(2-quinolil)-alanina

Sal: 3-estirilalanina

Sar: sarcosina

Ser(Bzl): O-bencil-serina

Ser(2-Naftil): O-2-Naftil-serina

Ser(Phenil): O-2-Fenil-serina

Ser(4-Cl-Phenyl): O-4-Cl-Fenil-serina

Ser(2-Cl-Phenyl): O-2-Cl-Fenil-serina

Ser(p-Cl-Bzl): O-4-Cl-Bencil-serina

Thr(Bzl): O-Bencil-treonina

Thr(2-Naphthyl): O-(2-naftil)-treonina

Thr(Phenyl): O-fenil-treonina

Thr(4-Cl-Phenyl): O-(4-Cl-fenil)-treonina

Thr(2-Cl-Phenyl): O-(2-Cl-fenil)-treonina

Beta-homoThr(Bzl): O-Béncil-bate-homotreonina

Tic: ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico

Tiq: ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico

Tle: ter-butilalanina

Tpi: ácido 1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico

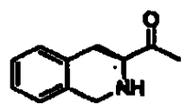
Tyr(Bzl): O-bencil-tirosina

Tyr(2,6-DiCl-Bzl): O-(2,6-dicloro)bencil-tirosina

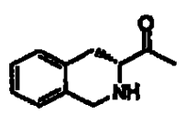
Los residuos aminoácidos convencionales tienen su significado convencional como se le otorga en el Capítulo 2400 del Manual of Patent Examining Procedure, 7a Edición. Por lo tanto, "Nle" es norleucina, "Asp" es ácido aspártico, "His" es histidina, "D-Phe" es D-fenilalanina, "Arg" es arginina,

"Trp" es triptofano, "Lys" es lisina, "Gly" es glicina, "Pro" es prolina, "Tyr" es tirosina, "Ser" es serina y así subsecuentemente

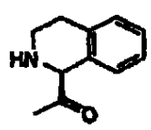
Se pueden emplear los siguientes aminoácidos, o cadenas laterales de los mismos, en cualquiera de las configuraciones L o D como sea adecuado, en ciertas modalidades de esta invención:



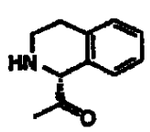
L-Tic



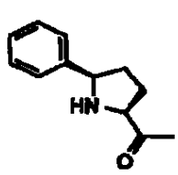
D-Tic



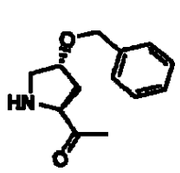
L-Tiq



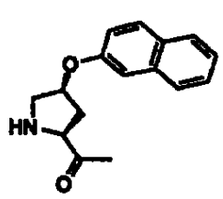
D-Tiq



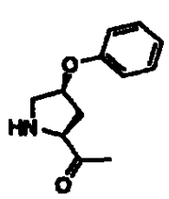
(2S,5R)-5-Fenil-pirrolidina-2-carbonilo



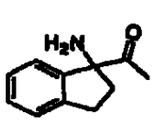
trans-Hyp(Bzl)



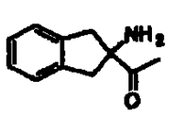
cis-Hyp(2-Naphthyl)



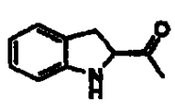
cis-Hyp(Phenyl)



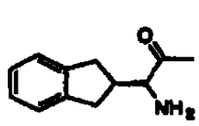
1-Aic



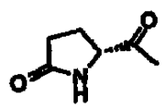
2-Aic



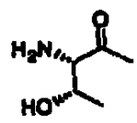
Idc



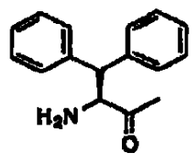
L-Igl



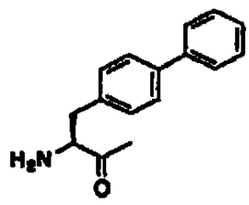
D-Pyr



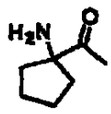
Allo-Thr



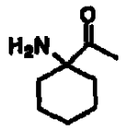
L-Dip



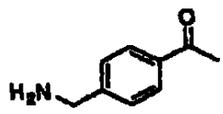
L-Bip



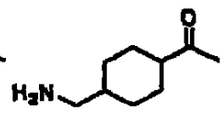
1-Acp



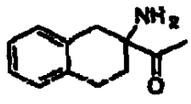
1-Ach



Amb



Amc



Atc

El término "homólogo" incluye, sin limitación, (a) un residuo de D-aminoácido o una cadena lateral sustituida por un residuo de L-aminoácido, (b) un residuo pos-traduccionalmente modificado o cadena lateral sustituida para el residuo o cadena lateral, (c) un residuo de aminoácido no proteico u otro residuo de aminoácido modificado o cadena lateral basada en otros residuo tal como residuo o cadena lateral, tal como fenilglicina, homofenilalanina, anillo sustituido halogenado, y fenilalaninas alquiladas o ariladas para un residuo de fenilalanina, ácido diaminoproiónico, ácido diaminobutírico, ornitina, lisina y homoarginina para un residuo de arginina, y los similares, y (d) cualquier residuo de aminoácido o cadena lateral, codificada o de otra manera, o una construcción o estructura que imita a un residuo de aminoácido o a una cadena lateral, y el cual tiene al menos una cadena lateral similarmente cargada (neutra, positiva o negativa), preferiblemente con hidrofobicidad o hidrofilicidad similar, y preferiblemente una cadena lateral similar en términos de que es una cadena lateral alifática saturada, una cadena lateral alifática funcionalizada, una cadena lateral aromática o una cadena lateral heteroaromática.

El término "alqueno" incluye hidrocarburos insaturados que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de dichos grupos alqueno incluyen etileno, propeno, y los similares.

El término "alquenilo" incluye un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble; los ejemplos de los mismos incluyen etenilo, 2-propenilo, y los similares.

Los grupos "alquilo" especificados en la presente invención incluyen aquellos radicales alquilo de la longitud designada ya sea en una configuración recta o ramificada. Los ejemplos de dichos radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, y los similares.

El término "alquinal" incluye un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple; los ejemplos de éstos incluyen etinilo, propinal, butinilo, y los similares.

El término "arilo" incluye un radical hidrocarburo aromático monovalente o bicíclico de 6 a 12 átomos en el anillo, y opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, halo, nitro, acilo, ciano, amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxi, carboxi, o alcoxi-carbonilo. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, y 2-naftilo, derivados de los mismos, y los similares.

El término "aralquilo" incluye un radical $-R^aR^b$ en donde R^a es un grupo alquileno (un alquilo bivalente) y R^b es un grupo arilo como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, y los similares.

El término "alifático" incluye compuestos con cadenas hidrocarburo, tales como por ejemplo alcanos, alquenos, alquinos, y derivados de los mismos.

El término "acilo" incluye un grupo RCO-, en donde R es un grupo orgánico. Un ejemplo es el grupo acetilo CH_3CO-.

Un grupo o porción alifática está "acilada" cuando un grupo alquilo o alquilo sustituido como se definió anteriormente se encuentra unido a través de uno o más grupos carbonilo [-(C=O)-].

Un "derivado amino omega" incluye una porción alifática con un grupo terminal amino. Los ejemplos de derivados amino omega incluyen aminoheptanoilo y las porciones de cadena lateral de los aminoácidos de ornitina y lisina.

El término "heteroarilo" incluye anillos aromáticos mono y bicíclicos que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos de 5 ó 6 miembros son anillos heteroaromáticos monocíclicos; los ejemplos de los mismos incluyen tiazol, oxazol, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, isoxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, tetrazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, y los similares. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzotiadiazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzisoxazol, benzotiazol, quinolina, benzotriazol, benzoxazol, isoquinolina, purina, furopiridina y tienopiridina.

Una "amida" incluye compuestos que tienen un nitrógeno trivalente unido a un grupo carbonilo (-$CO.NH_2$), tales como metilamida, etilamida, propilamida, y los similares.

Una "imida" incluye compuestos que contienen un grupo imido (-CO.NH.CO-).

Una "amina" incluye compuestos que contienen un grupo amino ($-NH_2$).

Un "nitrilo" incluye compuestos que son derivados del ácido carboxílico y que contienen un grupo (-CN) unido a un grupo orgánico.

Una porción de la cadena lateral del aminoácido es "un enlace del hidrógeno" cuando la cadena lateral incluye donantes de hidrógeno o alternativamente aceptores de hidrógeno.

Un "grupo amina modificado en el extremo" incluye cualquier grupo terminal unido a través de una amina terminal, incluyendo pero no limitado a cualquier derivado de omega amino, grupo acilo o arilo terminal o aralquilo incluyendo grupos tales como metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropanmetilo, hexanoilo, heptanoilo, acetilo, propionoilo, butanoilo, fenilacetilo, ciclohexilacetilo, naftilacetilo, cinnamilo, fenilo, bencilo, benzoilo, 12-Ado, 7'-amino heptanoilo, 6-Ahx, Amc o 8-Aoc, así como grupos terminales tales como polietilenglicol (PEG) con un promedio o peso molecular de la fórmula de entre 100 y 10,000, opcionalmente un derivado de PEG ácido carboxílico capaz de formar un enlace covalente con una amina terminal.

El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que abarque un producto que comprende el ingrediente(s) activo(s), y el ingrediente(s) inerte(s) que elabora el vehículo, así como cualquier producto el cual se produce, directamente o indirectamente, a partir de la combinación, formación en complejo o agregación de cualquiera dos o más de los ingredientes, o a partir de la disociación de uno o más de los ingredientes, o a partir de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y uno o más vehículos

209

farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más ingredientes y agentes farmacéuticamente activos.

Se emplea una variedad de químicos y compuestos en esta invención, y las siguientes abreviaturas tienen el significado dado:

AcOH ácido acético

Boc butiloxicarbonilo terciario

Cbz benciloxicarbonilo

DCM diclorometano

DEAD dietilazodicarboxilato

DIAD diisopropil azodicarboxilato

DIC 1,3-diisopropilcarbodiimida

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetil sulfóxido

EtOAc acetato de etilo

Fmoc 9-fluorenilmetoxicarbonilo

HBTU hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)1-piperazinetansulfónico

HOAt 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

IBCF cloroformato de isobutilo

LAH hidruro de litio aluminio

NMM N-metil-morfolina

NMP 1-metil-2-pirrolidinona

Prt Un grupo protector, tal como Boc, Cbz o Fmoc

TBTU tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

TPP trifenilfosfina

Una "piperazina tetra sustituida" o "piperazina penta sustituida", como se utiliza en la presente invención, es un compuesto de piperazina o derivado del mismo en donde un grupo diferente solamente al H, y que preferiblemente incluye un residuo de aminoácido o una porción de cadena lateral de aminoácido, se une a cada miembro del anillo N, y adicionalmente en donde un grupo diferente solamente al H, O, S o un halógeno, preferiblemente incluyendo una porción de cadena lateral de aminoácido, se une a dos miembros del anillo C para una piperazina tetra-sustituida y a tres miembros del anillo C para una piperazina penta-sustituida.

"Disfunción sexual" significa cualquier condición que inhibe o altera la función sexual normal, incluyendo el coito. El término no se limita a condiciones fisiológicas, e incluye condiciones psicogénicas o alteración percibida sin un diagnóstico formal de patología o trastorno. La disfunción sexual incluye la disfunción eréctil en un mamífero macho y la disfunción sexual femenina en un mamífero hembra.

La "disfunción eréctil" e sun trastorno que implica la falla de un mamífero macho para lograr la erección funcional, eyaculación, o ambos. Por consiguiente la disfunción eréctil es sinónimo con impotencia, e incluye la incapacidad de lograr o sostener una erección de suficiente rigidez para el coito. Los síntomas de la disfunción eréctil incluyen una incapacidad para lograr o mantener una erección, falla eyaculatoria, eyaculación prematura, o incapacidad de alcanzar un orgasmo. Frecuentemente un incremento en la disfunción eréctil se asocia con la edad o se puede ocasionar por una enfermedad física o como un efecto lateral del tratamiento con fármacos.

La "disfunción sexual femenina" es un trastorno que incluye el trastorno de excitación sexual. El término "trastorno de excitación sexual"

incluye una falla persistente o recurrente para lograr o mantener la respuesta de lubricación-hinchazón de la excitación sexual hasta el término de la actividad sexual. La disfunción sexual en hembras también puede incluir la inhibición del orgasmo y la dispareunia, el cual es un coito doloroso o difícil. La disfunción sexual femenina incluye, pero no se limita a, numerosas categorías de enfermedades, condiciones y trastornos incluyendo trastorno por deseo sexual hipoactivo, anhedonia sexual, trastorno de excitación sexual, dispareunia y vaginismo. El trastorno por deseo sexual hipoactivo incluye un trastorno en el cual las fantasías sexuales y los deseos para la actividad sexual se encuentran persistentemente o recurrentemente disminuidos o ausentes, ocasionando angustia marcada o dificultades interpersonales. El trastorno por deseo sexual hipoactivo puede estar relacionado con aburrimiento o infelicidad en una relación de largo plazo, depresión, dependencia al alcohol o a fármacos psicoactivos, efectos laterales a partir de fármacos por prescripción, o deficiencias hormonales. La anhedonia sexual incluye placer disminuido o ausente en la actividad sexual. La anhedonia sexual puede ser ocasionada por la depresión, fármacos, o factores interpersonales. El trastorno de excitación sexual puede ser ocasionado por estrógeno reducido, enfermedad, o tratamiento con diuréticos, antihistaminas, antidepresivos, o agentes antihipertensivos. La dispareunia y vaginismo son trastornos de dolor sexual caracterizados por dolor que se produce a partir de la penetración y pueden ser ocasionados, por ejemplo, por medicamentos los cuales reducen la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad de intestino inflamatorio o problemas del tracto urinario.

Por un "agonista" del receptor de melanocortina se entiende una sustancia endógena o un fármaco o compuesto, incluyendo un compuesto de esta invención que puede interaccionar con un receptor de melanocortina e iniciar una respuesta farmacológica, incluyendo pero no limitado a expresión

de la adenil ciclasa, característica del receptor de melanocortina. Por un "antagonista" del receptor de melanocortina se entiende un fármaco o un compuesto, incluyendo un compuesto de esta invención, que se opone a las respuestas asociadas con el receptor de melanocortina normalmente inducidas por un agente agonista del receptor de melanocortina, pero sin iniciar por sí mismo una respuesta farmacológica característica del receptor de melanocortina, tal como un incremento o disminución de la expresión de la adenil ciclasa. Por un "agonista inverso" del receptor de melanocortina se entiende un fármaco o un compuesto, incluyendo un compuesto de esta invención, que es un antagonista con respecto a un agonista, y el cual por sí mismo induce o inicia una respuesta farmacológica característica del receptor de melanocortina, tal como la reducción de la expresión basal o constitutiva de la adenil ciclasa.

Por "afinidad de unión" se entiende la capacidad de un compuesto o fármaco para unirse a su blanco biológico.

Por "actividad intrínseca" se entiende la estimulación máxima de la adenil ciclasa que se puede alcanzar por un compuesto en un sistema de célula con referencia al receptor de melanocortina. La estimulación máxima lograda por α-MSH o NDP-α-MSH se designa como una actividad intrínseca de 1.0 (o 100%) y un compuesto capaz de estimular la mitad de la actividad máxima de α-MSH o NDP-α-MSH se designa como que tiene una actividad intrínseca de 0.5 (o 50%). Un compuesto de esta invención que bajo condiciones del ensayo descritas en la presente invención tiene una actividad intrínseca de 0.7 (70%) o mayor se clasifica como un agonista, un compuesto con actividad intrínseca entre 0.1 (10%) y 0.7 (70%) se clasifica como un agonista parcial, y un compuesto con activida intrínseca por debajo de 0.1 (10%) se clasifica como inactivo o que no tiene actividad intrínseca. Los compuestos con activida intrínseca por debajo de 0.1 (10%) se evaluaron

adicionalmente, como se indica en la presente invención, para un efecto antagonista.

Aplicaciones clínicas. Los compuestos descritos en la presente invención se pueden utilizar tanto para aplicaciones médicas como de conservación animal o aplicaciones veterinarias. Típicamente, el producto se utiliza en humanos, pero también se puede utilizar en otros mamíferos. El término "paciente" se pretende que denote un individuo mamífero, y por lo tanto se utiliza a lo largo de la especificación y en las reivindicaciones. Las aplicaciones principales de esta invención implican pacientes humanos, pero esta invención se puede aplicar a animales de laboratorio, de granja, de zoológico, de vida silvestre, mascotas, animales para eventos deportivos y otros animales.

Los compuestos específicos del receptor de melanocortina de esta invención que son específicos a MC1-R se pueden utilizar como agentes quimiopreventivos en contra de actividad neoplásica en piel humana inducida por el sol, tal como mediante radiación UV. Los compuestos agonistas de MC1-R de esta invención se pueden emplear para estimular a los melanocitos epidérmicos para que produzcan melanina así como para convertir la feomelanina hacia eumelanina. La eumelanina, la cual es de pigmentación café oscura o negra, se considera más foto-protectora que la feomelanina, la cual es de pigmentación amarilla o roja. Se cree que el proceso de melanogénesis incluye la estimulación de MC1-R en melanocitos epidérmicos, por lo tanto mediando la estimulación de las enzimas tirosinasas en estas célula de pigmento, induciendo la conversión de tirosina hacia dopa y luego a través de la dopaquinona hacia eumelanina. Se ha propuesto que el bronceado por el sol debido a la exposición directa al sol se produce a partir de la misma ruta mediante la producción local del péptido melanotrópico a partir de un gen POMC en la epidermis. Por lo tanto la estimulación de la

producción de eumelanina y la conversión de la feomelanina hacia eumelanina puede ser una modalidad de quimioprevención deseable para el bloqueo de la actividad neoplásica inducida por el sol o por UV en la piel. Por consiguiente un compuesto peptidomimético potente, de alta afinidad y altamente selectivo a MC1-R de esta invención se puede utilizar como un agente terapéutico para quimioprevención para convertir el daño por la exposición al sol o a UV que induce la actividad neoplásica en melanocitos de la piel.

En otra modalidad, los compuestos de esta invención que son agonistas de MC4-R se pueden utilizar como un agente terapéutico para modificar el metabolismo energético y la conducta de alimentación, incluyendo el tratamiento de la obesidad patológica y condiciones relacionadas. Los compuestos de esta invención que son antagonistas de MC4-R se pueden utilizar como un agente terapéutico en los trastornos alimenticios, tal como el tratamiento de la anorexia y de la caquexia, la cual es una mala nutrición y agotamiento debido a enfermedad. Los centros de control para la alimentación y para la saciedad residen en el hipotálamo. Estas respuestas se determinan por diversas hormonas y factores solubles que señalizan a través de receptores específicos en el hipotálamo. Se sabe que MC4-R se expresa en el cerebro, y que la inactivación de este receptor mediante direccionamiento génico ha resultado en ratones con un síndrome de obesidad de inicio en la madurez asociado con hiperfagia, hiperinsulinemia e hiperglicemia.

Esta invención incluye compuestos que son antagonista de MC4-R o antagonistas parciales con eficiencia demostrada, en modelos animales, en la modificación del metabolismo energético y conducta de alimentación, y adicionalmente incluye compuestos que son inactivos o que no tienen actividad intrínseca con respecto a MC4-R, pero se unen a MC4-R con alta afinidad y, en algunos casos, selectividad, y adicionalmente se ha

demostrado eficiencia, en modelos animales, en la modificación del metabolismo energético y la conducta de alimentación. Se ha hipotetizado, sin desear limitarse por la teoría, que al menos algunos compuestos de esta invención que se unen a MC4-R con alta afinidad son antagonistas neutros del agonista inverso AgRP, pero independientemente son inactivos o no tienen actividad intrínseca con respecto a MC4-R, y que dichos compuestos se pueden utilizar como un agente terapéutico para modificar el metabolismo energético y la conducta de alimentación, incluyendo el tratamiento de la obesidad patológica y condiciones relacionadas.

En incluso otra modalidad, los compuestos de esta invención se pueden utilizar como agentes terapéuticos para el tratamiento de la disfunción sexual, incluyendo tratamiento tanto de la disfunción eréctil masculina como de la disfunción sexual femenina.

En incluso otra modalidad, los compuestos de esta invención se pueden utilizar como agentes terapéuticos para el tratamiento de la inflamación, incluyendo específicamente los agonistas de MC1-R, MC3-R y MC5-R.

En incluso otra modalidad de la invención, los compuestos de esta invención que son específicos a MC5-R se pueden utilizar como agentes para disminuir la producción de sebo, y por lo tanto pueden ser eficientes en el tratamiento del acné y de enfermedades relacionadas. Los compuestos para esta aplicación se pueden formular de manera conveniente para administración local, como a través de una formulación en gel, en loción, en crema u otra formulación tópica.

Los compuestos se pueden formular mediante cualquier método conocido en la técnica, incluyendo pero no limitado a tabletas, cápsulas, capletas, suspensiones, polvos, formado liofilizadas y aerosoles y se pueden fijar y formular con reguladores de pH, aglutinantes, estabilizantes, anti-

oxidantes y otros agentes conocidos en la técnica. Los compuestos se pueden administrar mediante cualquier método sistémico o parcialmente sistémico conocido en la técnica, incluyendo pero no limitado a inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración a través de membranas mucosas, administración oral, administración dermal, parches para la piel, aerosoles y los similares.

La invención provee adicionalmente una composición farmacéutica que incluye un compuesto de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto el compuesto de esta invención se puede formular o componer hacia composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de esta invención junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo excipientes, tales como diluyentes, vehículos y los similares, y aditivos, tales como agentes estabilizantes, conservadores, agentes solubilizantes, reguladores de pH y los similares, como se pueda desear. Los excipientes para formulación pueden incluir polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxi celulosa, acacia, polietilenglicol, mannitol, cloruro de sodio o citrato de sodio. Para inyección o para otras formulaciones para administración líquida, es adecuada el agua que contiene al menos uno o más constituyentes reguladores de pH, y también se pueden emplear agentes estabilizantes, conservadores y agentes solubilizantes. Para formulaciones para administración sólida, se puede emplear una variedad de aditivos para llenado, formación de masa y vehículo, tales como almidones, azúcares, ácidos grasos y los similares. Para las formulaciones para administración tópica, se puede emplear cualquiera de una variedad de cremas, ungüentos, geles, lociones y los similares. Para más formulaciones farmacéuticas, ingredientes no activos constituirán la mayor parte, en peso o volumen, de la preparación. Para formulaciones farmacéuticas, también se contempla que se puede emplear cualquiera de una variedad de formulaciones y aditivos de

liberación medida, liberación lenta o liberación en tiempo, de tal manera que la dosis se pueda formular para que afecte la administración de un compuesto de esta invención durante un periodo de tiempo.

Los compuestos de esta invención se pueden encontrar en la forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida de los compuestos de esta invención se preparan en un solvente adecuado a partir del compuesto y un exceso de un ácido, tales como ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos, fosfóricos, acéticos, trifluoroacéticos, maléicos, succínicos o metansulfónicos. Especialmente se utiliza la forma en sal de acetato. En donde los compuestos de esta invención incluyen una porción ácida, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales metálicas alcalinas, tales como sales de sodio o de potasio, o sales de metales térreos alcalinos, tales como sales de calcio o de magnesio.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar mediante inyección, dicha inyección puede ser intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o mediante cualquier otro método conocido en la técnica . En general, se puede emplear cualquier ruta de administración por medio de la cual los compuestos de esta invención se introducen a través de una capa epidermal de células. Los métodos de administración pueden incluir administración a través de las membranas mucosas, administración bucal, administración oral, administración dermal, administración por inhalación, administración nasal y los similares. La dosis para tratamiento es la administración, mediante cualquiera de los métodos precedentes o mediante cualquier otro método conocido en la técnica, de una cantidad adecuada para producir el efecto terapéutico deseado.

Cantidad terapéuticamente efectiva. En general, la cantidad real del compuesto de esta invención administrado a un paciente variará entre

intervalos claramente amplios dependiendo del modo de administración, la formulación utilizada, y la respuesta deseada. Esto se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica a través de métodos tales como estudios farmacocinéticos, estudios de vida media en plasma, estudios de escalamiento de dosis, y los similares. La dosis para tratamiento es la administración, mediante cualquiera de los métodos precedentes o mediante otros métodos conocidos en la técnica, de una cantidad adecuada para producir el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto una cantidad terapéuticamente efectiva incluye una cantidad de un compuesto o composición farmacéutica de esta invención que es adecuada para inducir el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de esta invención son altamente activos. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar a 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, o 500 μg/kg peso corporal, dependiendo del compuesto específico seleccionado, la respuesta terapéutica deseada, la ruta de administración, la formulación y otros factores conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los estudios dosis respuesta convencionales y otros métodos farmacológicos se pueden emplear para determinar la dosis óptima para un efecto deseado con un compuesto dado, formulación dada y ruta de administración dada.

Terapia de combinación y disfunción sexual. También es posible y se contempla el uso de los compuestos de esta invención en combinación con otros fármacos o agentes para el tratamiento de la disfunción sexual. Estos otros fármacos y agentes pueden incluir los agentes específicos al receptor de melanocortina que inducen la actividad eréctil, incluyendo específicamente agonistas MC3-R y MC4-R, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, testosterona, prostaglandina y los similares. En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la fosfodiesterasa

específica de GMP cíclico o un antagonista del receptor alfa-adrenérgico. Similarmente, los compuestos de esta invención se pueden utilizar en combinación con cualquiera auxiliares o dispositivos mecánicos conocidos.

Por lo tanto la presente invención provee métodos para el tratamiento de la disfunción sexual, los métodos comprendiendo el paso de la administración al paciente que tiene o que se encuentra en riesgo de tener disfunción sexual una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente farmacéutico para disfunción sexual. El compuesto de esta invención se puede administrar simultáneamente con, antes de o subsecuente a la administración con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente farmacéutico para disfunción sexual. Preferiblemente el compuesto de esta invención se administra en una hora, preferiblemente en menos de media hora, de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente farmacéutico para disfunción sexual. No obstante, para ciertas formas de terapia de combinación, tal como por ejemplo en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una hormona o agente farmacéutico para disfunción sexual relacionado con la hormona, la hormona o agente farmacéutico para disfunción sexual relacionado con la hormona se puede administrar en un programa independiente, de manera que no existe un estado o relación temporal específica entre la administración del compuesto de esta invención y la hormona o agentes farmacéuticos para disfunción sexual relacionados con la hormona. Por lo tanto, por ejemplo, la hormona o agente farmacéutico para disfunción sexual relacionado con la hormona se puede administrar en una dosis diaria o en otra dosis, o mediante métodos de parches u otros programas para administración continua, con la administración del compuesto de esta invención cuando se desea o cuando se necesita por el paciente.

Por lo tanto, la presente invención provee métodos para el tratamiento de la disfunción sexual, los métodos comprendiendo el paso de administrar a un paciente que tiene o que está en riesgo de tener disfunción sexual una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención en combinación con un compuesto que es un agonistas del receptor de melanocortina.

La presente invención también provee adicionalmente métodos para el tratamiento de la disfunción sexual, los métodos comprenden el paso de administrar a un paciente que tiene o que está en riesgo de de tener disfunción sexual una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención en combinación con un compuesto que es un agonista del receptor de melanocortina y en combinación con otro compuesto que es útil en el tratamiento de la disfunción sexual.

En una modalidad preferida de la terapia de combinación la disfunción sexual es disfunción sexual de la hembra. En una modalidad especialmente preferida de la terapia de combinación, la disfunción sexual es disfunción eréctil. En una modalidad preferida de los métodos precedentes, el agonista del receptor de melanocortina es un agonista de MC3-R o MC4-R, y preferiblemente MC4-R. El agonista puede ser un agonista no selectivo a MC3-R y a MC4-R.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de esta invención y 2) un compuesto que es un agonista del receptor de melanocortina. La presente invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de esta invención; 2) un compuesto que es un agonista del receptor de melanocortina; y 3) un tercer compuesto útil para el tratamiento de la disfunción sexual. La presente invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un

221

compuesto de esta invención y 2) un segundo compuesto útil para el tratamiento de la disfunción sexual.

Los agonistas representativos del receptor de melanocortina los cuales son un segundo compuesto útil en terapia de combinación se describen en las siguientes publicaciones, las cuales se incorporan en la presente invención como referencia en su totalidad: M. E. Hadley et al., Discovery and development of the novel melanogenic drugs, en Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Studies, editado por Borschart et al., Plenum Press, New York (1998); R. T. Dorr et al., Evaluation of Melanotan-II, A Superpotent Cyclic Melanotropic Peptide in a Pilot Phase-I Clinical Study. Life Sci. 58: 1777-1784 (1996); y R. A. H. Adan, Identification of Antagonists for Melanocortin MC3, MC4, and MC5 Receptors. Eur. J. Pharmacol., 269: 331-337 (1994).

En una modalidad de la composición anteriormente mencionada, los agonistas son MSH incluyendo α-, β-, y γ- MSH y/o ACTH.

En otra modalidad de la composición anteriormente mencionada, el agonista del receptor de melanocortina es Melanotan-II (MT-II). Un agonista preferido del receptor de melanocortina incluye cualquier agonista peptídico específico al receptor de melanocortina lineal o cíclico descrito en la Solicitud Internacional WO 03/006620 o un metalopéptido descrito en la Solicitud Internacional WO 02/064091. Un agonista del receptor de melanocortina particularmente preferido es Ac-Nle-ciclo (-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH, como se describe en la Patente de E.U.A. No. 6,579,968. Alternativamente, el agonista puede ser cualquier agonista descrito en cualquiera de las siguientes patentes o solicitudes de patente: Patentes de E.U.A. Nos. 6,534,503, 6,472,398, 6,458,790, 6,410,548, 6,376,509, o 6,350,760; Solicitudes Publicadas de E.U.A. Nos. 2002/0137664, 2002/0004512, 2002/0143141, o

US 2003/0069169; o Solicitud Internacional No. WO 02/18437. El agonista del receptor de melanocortina preferiblemente puede ser selectivo para MC4-R.

En una modalidad de la composición anteriormente mencionada, los compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la disfunción sexual se seleccionan preferiblemente a partir de, pero no se limitan, al grupo que consiste de un inhibidor de fosfodiesterasa; un inhibidor de fosfodiesterasa específica a GMP cíclico; prostaglandinas; apomorfina; moduladores de oxitocina; antagonistas α-adrenérgicos; ligandos dopanérgicos; andrógenos; moduladores selectivos del receptor de andrógeno (SARMs); buproprion; péptido intestinal vasoactivo (VIP); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); antagonistas del receptor del neuropéptido Y (NPY); y antagonistas del receptor de bombesina 3.

En una modalidad del método y composición, el segundo agente farmacéutico para disfunción sexual es testosterona.

En otra modalidad de terapia de combinación, el segundo agente farmacéutico para disfunción sexual es un inhibidor de fosfodiesterasa tipo V (PDE-5). Por ejemplo, el inhibidor de PDE-5 puede ser Viagra®, una marca de sildenafil, Levitra®, Cialis®, o puede ser sal de citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1-H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-4-etoxi-fenil]sufonil)-4-metilpiperazina, como se describe en la Solicitud Publicada de E.U.A. No. 2003/0083228.

En otra modalidad de la composición anteriormente mencionada, el compuesto útil para el tratamiento de la disfunción sexual es un agonista/antagonista de estrógeno. En una modalidad, el agonista/antagonista de estrógeno es (-)-cis-6-fenil-5-[-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (también conocido como lasofoxifeno) o un isómero óptico o geométrico del mismo; una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario; o un profármaco del mismo. Más

preferiblemente, el agonista/antagonista de estrógeno se encuentra en la forma de una sal de D-tartrato.

En incluso otra modalidad de la composición anteriormente mencionada, el agonista/antagonista de estrógeno se selecciona a partir del grupo que consiste de tamoxifen, 4-hidroxi tamoxifen, raloxifeno, droloxifeno, toremifeno, centcroman, idoxifeno, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidina-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol, {4-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi- fenil)-benzo[b]tiofen-3-il]-metanona, EM-652, EM-800, GW 5368, GW 7604, TSE-424 e isómeros ópticos o geométricos de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario, y profármacos de los mismos.

En incluso otra modalidad, un compuesto de esta invención se puede utilizar en combinación con cualquiera auxiliares o dispositivos conocidos.

La presente invención también provee equipos para el tratamiento de la disfunción sexual (incluyendo disfunción eréctil), los equipos comprenden: una primera composición farmacéutica incluyendo un compuesto de esta invención; una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo compuesto útil para el tratamiento de la disfunción sexual; y, un contenedor de la primera y segunda composiciones.

Disfunción Sexual Femenina. Los compuestos de esta invención se pueden utilizar para tratar la disfunción sexual femenina así como la disfunción sexual masculina. En general, los programas y dosis de dosificación para hembras son comparables a aquellas para machos.

Terapia de combinación y regulación del peso. También es posible y se contempla utilizar compuestos de esta invención en combinación con otros fármacos o agentes para el tratamiento de diversos trastornos relacionados con el peso y con la alimentación. En donde el compuesto es un

agonista o un agonista parcial, el compuesto se puede emplear para disminuir la ingesta de alimento y/o peso corporal en combinación con cualquier otro agente o fármaco empleado hasta ahora como un auxiliar para la dieta, o para disminuir la ingesta de alimento y/o peso corporal. En donde el compuesto se une con alta afinidad y especificidad al MC4-R pero no tiene actividad intrínseca en MC4-R, el compuesto se puede emplear para disminuir la ingesta de alimento y/o peso corporal en combinación con cualquier otro agente o fármaco empleado hasta ahora como un auxiliar para la dieta, o para disminuir la ingesta de alimento y/o peso corporal. En donde el compuesto es un antagonista, el compuesto se puede emplear para incrementar la ingesta de alimento y/o peso corporal en combinación con cualquier otro agente o fármaco hasta ahora empleado para incrementar la ingesta de alimento y/o peso corporal.

Los fármacos que reducen la ingesta de energía incluyen, en parte, diversos agentes farmacológicos, referidos como fármacos anorécticos, los cuales se utilizan como adjuntos a la terapia conductual en los programas para reducción de peso. Las clases de fármacos anorécticos incluyen, pero no se limitan a, agentes noradrenérgicos y serotonérgicos. Los medicamentos noradrenérgicos se pueden describir como aquellos medicamentos que generalmente preservan los efectos anorécticos de las anfetaminas con una actividad estimulante más débil. Los fármacos noradrenérgicos, excepto la fenilopropanolamina, generalmente actúan a través de una ruta centralmente mediada en el hipotálamo que ocasiona anorexia. La fenilopropanolamina, una mezcla racémica de ésteres de norefedrina, ocasiona una liberación de la norepinefrina a través del cuerpo y estimula a los adrenoreceptores hipotalámicos para reducir del apetito.

Los agentes noradrenérgicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, dietilpropion tal como TENUATE™ (1-propanona,2-(dietilamino)-1-

fenilo-, clorhidrato) comercialmente disponible a partir de Merrell; mazindol (o 5-(p-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol) tal como SANOREX™ comercialmente disponible a partir de Novartis o MAZANOR™ comercialmente disponible a partir de Wyeth Ayerst; fenilpropanolamina (o Bencenmetanol, alfa-(1-aminoetil)-, clorhidrato); fentermina (o Fenol, 3-[[4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)etil](4-metilfenil)amino], monoclorhidrato) tal como ADIPEUX-P™ comercialmente disponible a partir de Lemmon, FASTING™ comercialmente disponible a partir de Smith-Kline Beecham y Ionamin™ comercialmente disponible a partir de Medeva; fendimetrazina (o (2S,3S)-3,4-Dimetil-2fenilmorfolina L-(+)-tartrato (1:1)) tal como METRA™ comercialmente disponible a partir de Forest, PLEGINE™ comercialmente disponible a partir de Wyeth-Ayerst; PRELU-2™ comercialmente disponible a partir de Boehringer Ingelheim, y STATOBEX™ comercialmente disponible a partir de Lemmon; tartrato de fendamina tal como THEPHORIN™ (2,3,4,9-Tetrahidro-2-metil-9-fenilo-1H-indenol[2,1-c]piridina L-(+)-tartrato (1:1)) comercialmente disponible a partir de Hoffmann-LaRoche; metamfetamina tal como Tabletas DESOXYN™ (clorhidrato de (S)—N, (alfa)-dimetilbenceneetanamina) comercialmente disponible a partir de Abbott; y tartrato de fendimetrazina tal como Cápsulas de Liberación Lenta BONTRIL™ (Tartrato de 3,4-Dimetil-2-fenilmorfolina) comercialmente disponible a partir de Amarin.

Los agentes serotonérgicos no limitantes adecuados incluyen sibutramina tal como cápsulas MERIDIA™ (una mezcla racémica de los (+) y (-) enantiómeros de ciclobutanmetanamina, clorhidrato, monohidrato 1-(4-clorofenil)- N,N-dimetil-(alfa)-(2-metilpropil)-) comercialmente disponible a partir de Knoll, fenfluramina tal como Pondimin™ (Benceneetanamina, clorhidrato de N-etil-alfa-metil-3-(trifluorometil)) comercialmente disponible a partir de Robbins; dexfenfluramina tal como Redux™ (Benceneetanamina, clorhidrato de N-etil-alfa-metil-3-(trifluorometil)) comercialmente disponible a

partir de Interneuron. Fenfluramina y dexfenfluramina estimulan la liberación de serotonina e inhiben su retoma. La sibutramina inhibe la retoma de serotonina, norepinefrina y dopamina, pero no estimula la secreción de serotonina.

Otros agentes serotonérgicos útiles con la práctica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciertos inhibidores del gen auorético 5HT1a (cerebro, serotonina) tal como carbidopa y benserazida como se describe por la Patente de E.U.A. No. 6,207,699 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; y ciertos antagonistas del receptor de neuroquinina 1 e inhibidores de la retoma selectiva de serotonina incluyendo fluoxetina, fluvoxamina, paroxtina, sertralina y otros compuestos útiles como se describe por la Patente de E.U.A. No. 6,162,805 la cual se incorpora en la presente invención como referencia. Otros inhibidores potenciales que se pueden emplear incluyen los inhibidores de 5HT2c.

Otros compuestos útiles para reducir la toma de energía incluyen, pero no se limitan a, ciertas ciclobutilalquilaminas arilo sustituidas como se describe por la Patente de E.U.A. No. 6,127,424 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; ciertos derivados de trifluorometiltiofeniletilamina como se describe por la Patente de E.U.A. No. 4,148,923 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; ciertos compuestos como se describe por la Patente de E.U.A. No. 6,207,699 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; ciertos antagonistas del receptor de cainita o de AMPA como se describe por la Patente de E.U.A. No. 6,191,117 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; cierto receptor de neuropéptido subtipo 5 como se describe por la Patente de E.U.A. No. 6,140,354 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; y ciertos agentes alfa-bloqueadores como se

describe por la Patente de E.U.A. No. 4,239,763 la cual se incorpora en la presente invención como referencia.

Además, varios péptidos y hormonas regulan la conducta de alimentación. Por ejemplo, colecistoquinina y serotonina actúan para disminuir el apetito y la ingesta de alimento. La leptina, una hormona producida por las células de la grasa, controla la ingesta de alimentos y el gasto energético. En personas obesas que pierden peso sin medicamentos, una disminución en el peso se asocia con una disminución en los niveles en circulación de la leptina, sugiriendo su papel en la homeostasis del peso. Se piensa que los pacientes obesos con altos niveles de leptina tienen resistencia secundaria a la leptina periférica para la subregulación de los receptores de leptina. Los ejemplos no limitantes de compuestos útiles que afectan la conducta de alimentación incluyen ciertos receptores estimulados por la lipolisis por la leptina como se describe por WO 01/21647 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; ciertos inhibidores de la enzima fosfodiesterasa como se describen en WO 01/35970 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; ciertos compuestos que tienen secuencias nucleotídicas del gen mahogany como se describe por WO 00/05373 la cual se incorpora en la presente invención como referencia; y ciertos compuestos de sapogenina como se describe por la Patente de E.U.A. No. 4,680,289 la se cual incorpora en la presente invención como referencia.

Otros compuestos útiles incluyen ciertos agonistas del receptor activado por el proliferador de la gamma peroxisoma (PPAR) como se describe por WO 01/30343 y la patente de E.U.A. No. 6,033,656 las cuales se incorporan en la presente invención como referencias y ciertos polipéptidos tales como 10 polipéptidos del factor de crecimiento fibroblástico como se describe por WO 01/18210 la cual se incorpora en la presente invención como referencia.

Además, los inhibidores de la monoamina oxidasa que disminuyen la ingesta de energía o incrementan el gasto energético son útiles con la práctica de la presente invención. De manera adecuada, pero sin limitar los ejemplos de inhibidores de la monoamina oxidasa se incluyen befloxatona, moclobemida, brofaromina, fenoxatina, esuprona, befol, toloxatona, pirlindol, amiflamina, sercloremina, bazinaprina, lazabemida, milacemida, caroxazona y ciertos compuestos como se describe por WO 01/12176 la cual se incorpora en la presente invención como referencia.

Ciertos compuestos que incrementan el metabolismo de lípidos también son útiles con la práctica de la presente invención. Dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a, compuestos útiles de evodiamina como se describen por la Patente de E.U.A. No. 6,214,831 la cual se incorpora en la presente invención como referencia.

Los agentes nutrientes para particionamiento e inhibidores de la digestión son otra estrategia en el tratamiento de la obesidad mediante interferencia con la degradación, digestión o absorción de la grasa a partir de la dieta en el tracto gastrointestinal. Las lipasas gástricas y pancreáticas ayudan a una digestión de los triglicéridos de la dieta mediante la formación de éstos hacia ácidos grasos libres que posteriormente se absorben en el intestino delgado. La inhibición de estas enzimas lleva a la inhibición de la digestión de los triglicéridos de la dieta. Los ejemplos no limitantes incluyen un inhibidor de la lipasa, orlistat, tal como cápsulas XENICAL™ (ácido (S)-2-formilamino-4-metil-pentanóico (S)-1-[[(2S,3S)-3-hexil-4-oxo-2-oxetanil]metil]-dodecil éster) comercialmente disponible a partir de Roche Laboratories y ciertos compuestos benzoxazinona como se describe por WO 00/40247 la cual se incorpora en la presente invención como referencia.

Los agentes que incrementan el gasto energético también se refieren como medicamentos termogénicos. Los ejemplos no limitantes de

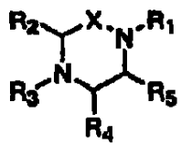
medicamentos termogénicos adecuados incluyen xantinas, tales como cafeína y teofilina, agonistas-β-adrenérgicos selectivos por ejemplo ciertos compuestos en la patente de E.U.A. No. 4,626, 549 la cual se incorpora como referencia en la presente invención, y compuestos α-2-adrenérgicos y hormonas de crecimiento como se describe en las Patentes en E.U.A. Nos. 4,937,267 y 5,120,713 las cuales se incorporan como referencia en la presente invención.

Generalmente, una dosis total de los agentes o medicamentos para el control de la obesidad anteriormente mencionados, cuando se utiliza en combinación con un compuesto de esta invención, puede tener un intervalo de 0.1 a 3,000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 1 a 1,000 mg/día y más preferiblemente de aproximadamente 1 a 200 mg/día en dosis particulares o en 2-4 dosis divididas. No obstante, la dosis exacta, se determina mediante el médico que atiende y es dependiente de dichos factores como la potencia del compuesto administrado, la edad, peso, condición y respuesta del paciente.

Los agentes o fármacos empleados para incrementar la ingesta de alimentos y/o peso corporal incluyen estimulantes del apetito tal como acetato de megastrol, adrenocorticoides tales como prednisolona y dexametasona, ciproheptidina, fármacos de serotonergica tales como fenfluramina, neuropéptido Y, y antagonistas de andrógeno tales como flutamida, nilutamida, y zanoterona.

Compuestos de la invención. Como se discutió en la presente invención anteriormente en los esquemas sintéticos, un método preferido para elaborar los compuestos de la invención incluye la síntesis de un compuesto intermediario lineal de bloques quirales para construcción tales como residuos de aminoácidos o derivados, dichos intermediarios incluyen el grupo R_1 y un grupo R_2, y uno de o, si se provee, ambos grupos R_4 y R_5, como se muestra a

continuación. Posteriormente el intermediario lineal se forma en ciclo, y posteriormente se añaden otros grupos, tal como R_3. Por lo tanto en esta modalidad R_1 y R_4 pueden ser considerados para que sean porciones de cadena lateral del aminoácido, como se definió anteriormente. En otro de los esquemas sintéticos, el intermediario lineal incluye el grupo R_2, y uno de R_4 o R_5, con el grupo R_1 sintéticamente añadido después de la formación en ciclico. En los métodos sintéticos, el grupo R_3 es un residuo de aminoácido o derivado, opcionalmente un grupo amina modificado en el extremo, segundo residuo de aminoácido o derivado, o segundo residuo de aminoácido o derivado y grupo amina modificada en extremo. Por lo tanto se puede observar que el compuesto de la invención se puede considerar como un compuesto en anillo de 6 miembros de la fórmula:



en donde:

X es CH_2, C=O o C=S;

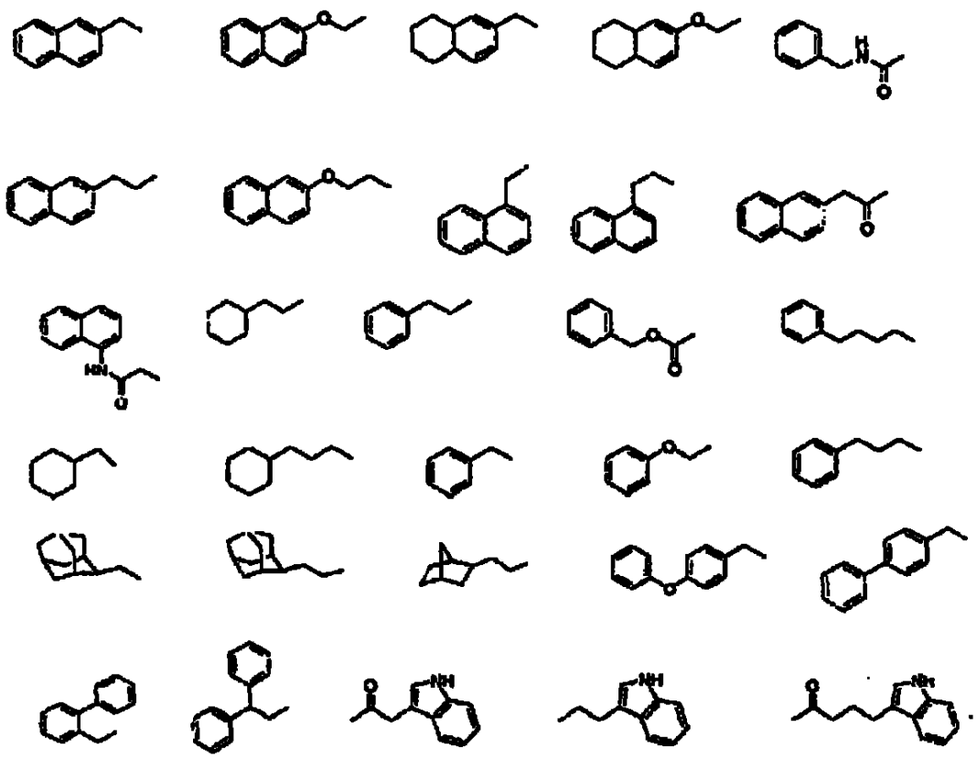
R_1 es una porción de cadena lateral de aminoácido incluyendo al menos un anillo carbocíclico aromático o no aromático o anillo heterocíclico aromático, y en una modalidad preferida incluye un grupo fenilo, naftilo o indol sustituido o no sustituido;

R_2 es una porción de cadena lateral de aminoácido con al menos un centro de heteroátomo catiónico, donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno u oxígeno;

R_3 incluye al menos un residuo de aminoácido con al menos un anillo carbocíclico aromático y en una modalidad preferida, incluye un grupo fenilo o naftilo sustituido o no sustituido; y

Al menos uno de R_4 y R_5 es R_2 o una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada. Se puede observar fácilmente que la descripción precedente esta simplificada, en tanto que se asume que cada uno de R_2, R_4 y R_5 es adicionalmente un átomo de hidrógeno unido al carbono del anillo respectivo.

Por lo tanto, a manera de ejemplo, R_1 puede ser una porción de cadena lateral del aminoácido, incluyendo pero no limitado a uno de los siguientes:



En cualquiera de los precedentes, se entiende que cualquier anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del anillo, tales como grupos hidroxilo, halógeno, sulfonamida, alquilo o arilo unidos directamente o a través de un enlace éter.

Similarmente, R_2 puede ser una porción de cadena lateral del aminoácido, incluyendo pero no limitado a uno de los siguientes:

$-(CH_2)_4-NH_2$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=O)-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=O)-O-CH_3$,

$-(CH_2)_2-NH-C(=NH)-NH_2$,

$-(CH_2)_2-NH-C(=O)-NH_2$,

$-(CH_2)_4-NH-C(=O)-H$,

$-(CH_2)_4-NH-C(=O)-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=O)-NH-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-S(O_2)-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH_2$,

$-(CH_2)_2-C(=O)-NH_2$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3$,

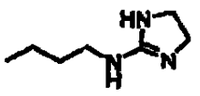
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH-CH-(CH_3)_2$,

$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$,

$-(CH_2)_4-NH-C(=O)-NH_2$,

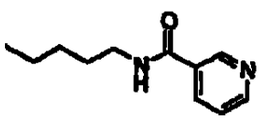
$-(CH_2)_4-NH-C(=NH)-NH_2$,



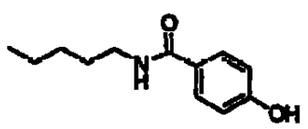
,



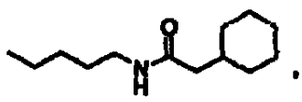
,



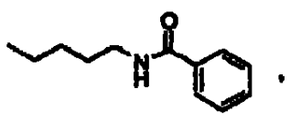
,



,



,

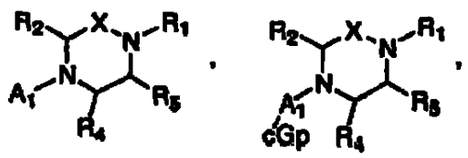


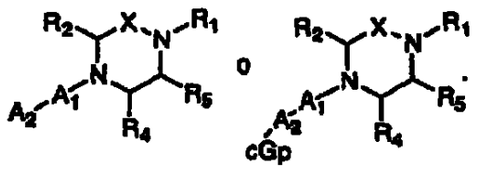
,



Particularmente preferidas son las cadenas laterales de arginina, lisina y ornitina, incluyendo derivados de arginina, lisina y ornitina.

R_3, el cual incluye al menos un residuo de aminoácido con al menos un anillo carbocíclico aromático, puede ser cualquiera de las fórmulas -A_1, -A_1-cGp, -A_1-A_2 o -A_1-A_2-cGp, en donde A_1 es un aminoácido con un anillo carbocíclico aromático, A_2 es un L-aminoácido, y cGp es un grupo amina modificado en el extremo. Por lo tanto por ejemplo se puede observar que los siguientes compuestos se contemplan e incluyen dentro de la invención:





En una modalidad preferida, A_1 es un D-aminoácido con un anillo carbocíclico aromático. Por lo tanto A_1 puede ser un D-isómero de Phe, Phe(2-Cl), Phe(4-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(2,4-diF), Phe(3,4-diCl), Phe(4-NO_2), Phe(4-Me), Phe(4-fenil), HPhe, Phe(4-F), Phe(4-Br), Phe(4-CF3), Phe(3,4-diF),

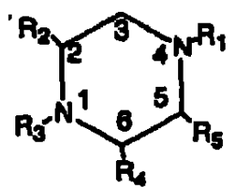
Phe(4-1), Phe(2-Cl, 4-Me), Phe(2-Me, 4-Cl), Phe(2-F, 4-Cl), Phe (2,4-diMe), Phe (2-Cl, 4-CF_3), o Phe (3,4-di-OMe). Alternativamente, A_1 puede ser un D-isómero de Pgl, Trp, Nal 1, Nal 2, Bip, Dip, Bpa, Ser(Bzl), Ser(2-Naftil), Ser(Fenil), Ser(4-Cl-Fenil), Ser(2-Cl-Fenil), Lys(Z), Lys (Z-2'Br), Lys(Bz), Thr(Bzl), Tic, Tiq, Cys(Bzl), Tyr(2,6-DiCl-Bzl) o Tyr(Bzl). A_2, en donde se provee, puede ser un L-isómero de Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Ache, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp (3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpi, Disc, Dpr (beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, 2-Naftilacetilo, (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-fenilPro, 5-feniloPro, Pyr, Sar, Tie, Tiq, Atc, Igl, Hyp(O-2-Naftil), Hyp(O-Fenil), 2-Aic, Idc, 1-Aic, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naftil), Ser (Fenil), Ser(4-Cl-Fenil), Ser(2-Cl-Fenil), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naftil), Thr(Fenil), Thr(4-Cl-Fenil), Thr 2-(Cl-Fenil), Nle, Leu, Ile, Val o Beta-Ala. El grupo amina modificado en el extremo cGp, en donde se provee, puede ser metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropanmetilo, hexanoilo, heptanoilo, acetilo, propionoilo, butanoilo, feniloacetilo, ciclohexilacetilo, naftilacetilo, cinnamoilo, fenilo, bencilo, benzoilo, 12-Ado, 7'-amino heptanoilo, 6-Ahx, Amc, 8-Aoc o polietilenglicol.

Modulación de la actividad funcional de los compuestos de esta invención. La eficiencia y actividad funcional de los compuestos de esta invención se puede modular mediante la selección de las unidades enlazadas y otros sustituyentes, tales como los grupos R_4 y/o R_5, los cuales influyen la tendencia conformacional de los grupos R_1 y R_3. La eficiencia y actividad funcional se pueden determinar mediante numerosos métodos, tal como mediante el ensayo de la estimulación de la adenil ciclasa en un ensayo de AMPc como se describió anteriormente en la presente invención.

Por ejemplo, la naturaleza química de cualquiera o de ambas unidades enlazadoras L_1 o L_3, y la incorporación de un sustituyente en una o más posiciones específicas R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} o R_{5b}, puede cambiar de otra manera a los compuestos idénticos a partir de un agonista parcial hacia un agonista total como se determina mediante ensayos de adenil ciclasa en un sistema de células HEK transfectadas con hMCR-4. La naturaleza y carácter de estos cambios se describe, en parte, en la siguiente discusión.

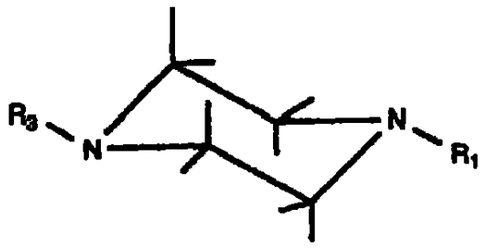
Un sistema de software para modelamiento molecular comercialmente disponible basado en computadora, tal como Alchemy (Tripos), se puede utilizar para estudiar las dinámicas conformacionales en los compuestos de esta invención. Los estudios utilizando dicho sistema de software para modelamiento molecular pueden explicar, en parte, el efecto de los cambios tal como la naturaleza química de cualquiera o de ambas unidades enlazadoras L_1 o L_3 o la incorporación de un sustituyente en una o más posiciones específicas R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} o R_{5b} sobre la actividad biológica.

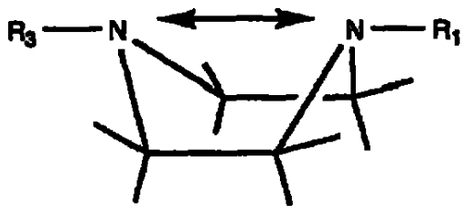
Un anillo de piperazina puede exhibir dinámicas conformacionales entre las conformaciones de silla y de bote, con conformaciones de silla girada y de bote girado siendo casos especiales. En la siguiente discusión, las conformaciones en silla y en bote se utilizan para propósitos de ilustración. Asumiendo una piperazina, en donde X es CH_2, y un sistema convencional con numeración en el átomo del anillo como sigue:



Como se puede observar fácilmente, tanto la posición 1 como 4 de los nitrógenos están sustituidas con un grupo R. Como un resultado directo del mismo, la conformación del anillo tiende hacia una conformación en silla, debido a que esta conformación ofrece una probabilidad muy baja de

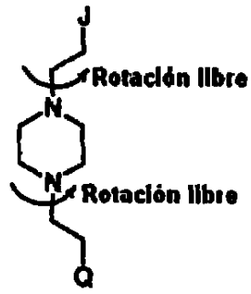
interacciones estéricas implicando a los grupos aromáticos R_1 y R_3. Esto se puede observar en la siguiente ilustración, en donde la ubicación ecuatorial de R_1 y R_3 en la forma de silla resulta en una estructura conformacionalmente preferida, mientras que la proximidad cercana de los nitrógenos del anillo con los grupos R_1 y R_3 en la forma en bote (indicada por la flecha doble) hace a la forma de bote conformacionalmente desfavorable.





Forma de Silla **Forma de Bote**

Además, la naturaleza de los nitrógenos 1,4 del anillo, y ángulos del enlace resultantes, se determina mediante la naturaleza de los enlazadores L_1 y L_3. Por ejemplo, ambos nitrógenos se encuentran en la configuración sp^3 si L_1 y L_3 son de tipo $(CH_2)_y$. En este caso, los grupos R_1 y R_3 se orientan como grupos ecuatoriales en la configuración en silla y tienen un alto grado de libertad conformacional en el espacio debido a la libertad de rotación de los enlaces particulares C-C en estos grupos como se muestra:

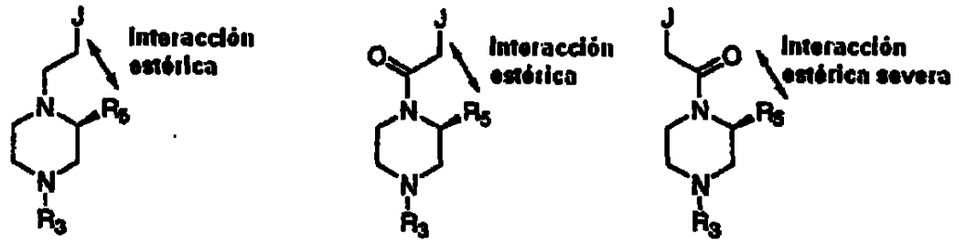


Por otra parte ambos nitrógenos existen en la configuración sp^2 si L_1 y L_3 tienen, por ejemplo, un grupo carbonilo inicial, tal como una unidad enlazadora del tipo $-C(=O)-(CH_2)_y$. En este caso, los grupos carbonilo de las funciones amida en el anillo de nitrógeno necesariamente existen en una de

las dos formas rígidas, de manera similar a las formas cis o trans de la amida. Esta orientación específica de los grupos carbonilo a su vez restringe la orientación de los grupos J y Q. Por lo tanto, en donde L_1 y L_3 incluyen un grupo carbonilo inicial, los grupos R_1 y R_3 tienen orientaciones conformacionales que son diferentes a partir de aquellas en los compuestos sin funciones amida en el anillo de nitrógeno, como se muestra a continuación:

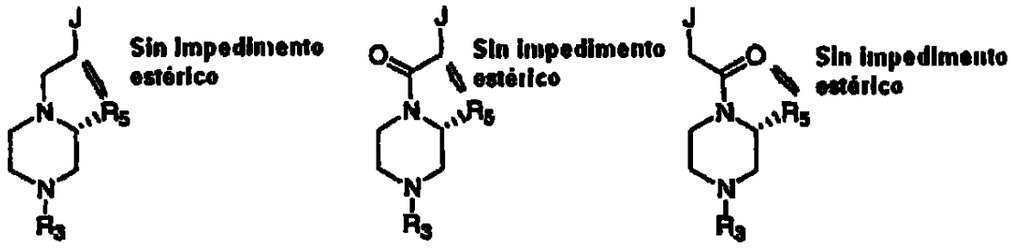
Los inventores han encontrado de manera sorprendente e inesperada que la orientación selectiva del grupo R_1 en los compuestos de esta invención, mediante los métodos anteriormente discutidos, ocasiona un desplazamiento o cambio en la eficiencia, tal como se determina mediante la actividad funcional en un ensayo de célula para adenil ciclasa, pero sin influir de manera significativa la afinidad de unión del receptor. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente invención en donde L_1 se une al nitrógeno del anillo a través de un enlace amida son agonistas totales con activida intrínseca a MC4-R que tiene un intervalo de 80 a 100% (véase los compuestos de los ejemplos 38, 42, 43, 44 y 45). No obstante, los compuestos descritos en la presente invención en donde L_1 se une la través de un grupo etileno son antagonistas o agonistas parciales con actividad intrínseca significativamente menor, o no tienen actividad intrínseca, ya sea con o sin pérdida de afinidad por MC4-R (véase los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 7 y 8).

Los sustituyentes en la posición 5 y 6 del anillo de piperazina también tienen una influencia significativa sobre la orientación de los grupos R_1 y R_3. Por ejemplo un grupo R_4 en la estructura general de esta invención influye la preferencia espacial del grupo R_3, y de manera similar un grupo R_5 influye la preferencia espacial del grupo R_1. La mayor influencia de estos grupos sobre la actividad biológica se observa en una manera estereo-específica. Por ejemplo, la presencia de un sustituyente R_5, tal como metilo o isobutilo, en una configuración (S) ocasiona una limitación estérica severa en el grupo J en los compuestos en donde L_1 es una unidad enlazadora $-(CH_2)_y-$. Esto es debido a que tanto J como la configuración (S) del grupo R_5 se ubican en un espacio químico cercano. El impedimiento estérico entre estos dos grupos ocasiona perturbaciones en la orientación general del grupo R_1, resultando en una estructura que es menos conductora hacia la afinidad del receptor y eficiencia funcional de los compuestos. Típicamente, se ha observado una pérdida de 5-15 veces de la afinidad a MC4-R. Similarmente, en compuestos en donde L_1 es un enlazador $-C(=O)-(CH_2)_y-$, la incorporación de una configuración (S)- del grupo R_5 ocasiona que la amida del carbonilo se ubique lejos del grupo R_5, de nuevo con un potencial similar de interacción estérica con el grupo J. No obstante, la ubicación del carbonilo L_1 hacia una configuración (S) del grupo R_5 no es posible debido a alteraciones estéricas severas entre estos grupos. Estas tres situaciones se pueden mostrar como:

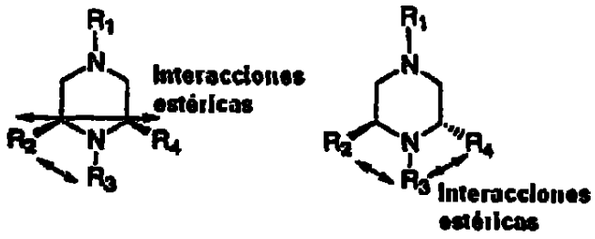


En contraste, la incorporación de un sustituyente R_5, tal como metilo o isobutilo, en una configuración (R)- ubica al grupo R_5 lejos del grupo R_1. Puesto que no existe perturbación en el posicionamiento del grupo R_1,

esto no ocasiona cambios en la afinidad y selectividad del receptor a MC4-R. Estas estructuras se muestran como sigue:



La incorporación de un sustituyente R_4, tal como metilo o isobutilo en cualquiera de las configuraciones (R)- o (S)- en la posición 6 del anillo de piperazina ocasiona una limitación estérica severa en el grupo Q en los compuestos en donde L_3 incluye un carbonilo, tal como un enlazador -C(=O)-$(CH_2)_y$-. Esto es debido a que la orientación parcial de Q ya está influida por la presencia de un grupo R_2 en la posición 2 del anillo de piperazina. Además, los grupos R_2 y R_4 de la configuración (S) y de la configuración (R) de se localizan axialmente. Estos grupos tienen interacciones 1,3-diaxial estéricas que alteran la conformación en silla del anillo de piperazina. El grupo R_4 se encuentra en la forma de configuración ecuatoriana (S) que ocasiona interacción estérica severa con el carbonilo del enlazador L_3, así como el grupo Q cuando L_3 es una unidad enlazadora tal como -$(CH_2)_y$. Por lo tanto, la incorporación de un grupo R_4 en cualquier orientación esteroquímica lleva a los compuestos que tienen afinidad del receptor de alguna manera más débil (típicamente se ha observado una disminución de 5-7 veces). Estas tres situaciones se puede observar como:

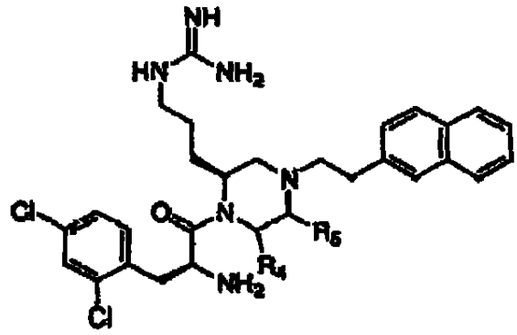


Es evidente a partir de lo precedente que la incorporación de los grupos R_4 y/o R_5 se puede emplear para modificar la licencia funcional de

estos compuestos de melanocortina de alta afinidad. Estos hallazgos se pueden utilizar, como se describe en la presente invención, para desarrollar compuestos que son agonistas, agonistas parciales débiles, agonistas-antagonistas mezclados, antagonistas o no tienen actividad intrínseca, y los cuales tienen utilidad como agentes para la modulación de la homeostasis de la energía y las respuestas de alimentación en mamíferos.

La interacción estérica se puede mostrar mediante referencia a la figura 1, que muestran la estructura de un compuesto hipotético en donde R_1 y R_3 son cada uno fenilacetilo, R_2 es (S)-3-aminopropilo, y R_5 es (S)-isobutilo (figura 1A) o (R)-isobutilo (figura 1B). Como se puede observar a partir de la figura 1, existe interacción estérica significativa con (S)-isobutilo (figura 1A) en donde L_1 incluye un carbonilo, pero no con (R)-isobutilo.

Los compuestos que se unen con alta afinidad, pero los cuales tienen actividad intrínseca baja o no tienen actividad intrínseca, se ilustran por los compuestos de la siguiente estructura general los cuales se describen en la presente invención.



Ex.	R_5	R_4	MC1-R	MC3-R	MC4-R	MCR-5	Relación (MC1-R/MC4-R)	Eficiencia Intrínseca de MCR-4
			Ki (nM)					
–	H	H	1198	97	3	259	399	37%
1	H	(R)-CH_3	1309	366	15	727	87	3%
4	H	(S)-CH_3	3185	551	21	602	152	11%
2	(R)-CH_3	H	1134	95	2	382	567	3%
3	(S)-CH_3	H	673	382	14	723	48	6%
8	(R)-isobutilo	H	1364	87	4	160	341	0%
9	(S)-isobutilo	H	5895	495	48	695	123	4%

El compuesto inicial, en donde R_5 y R_4 son H, se describe como el ejemplo 129 en el documento PCT/US02/25574, titulado Peptidomimetics of Biologically Active Molecules, presentado el 12 de agosto de 2002, y se incorpora en la presente invención como referencia. En el siguiente cuadro, la eficiencia intrínseca o actividad menor de aproximadamente 10% no se distingue a partir de la actividad no intrínseca. Por lo tanto, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 8 se une con alta afinidad (4 nM) a MC4-R, pero no tiene actividad intrínseca. Por consiguiente el compuesto del ejemplo 8 es inactivo como a MC4-R en términos del estado agonista/antagonista con respecto al NDP-α-MSH.

Esquemas sintéticos. Se requieren métodos distintos y separados para la síntesis de piperazinas y cetopiperazinas. En muchos esquemas sintéticos, las moléculas de piperazina como se describen en la presente invención no se pueden obtener a partir de las moléculas de cetopiperazina o esquemas sintéticos como se describe en la presente invención. Por lo tanto una limitación obvia para emplear los esquemas sintéticos de la cetopiperazina para sintetizar las moléculas de piperazina es que la presencia de otros grupos reactivos, tales como amida, halógeno y grupos funcionales aromáticos, puede interferir con el proceso de reducción de una cetopiperazina hacia una piperazina. Por lo tanto se desarrollaron métodos separados y diferentes para la síntesis de piperazinas y se describen en la presente invención. Similarmente, también se desarrollaron métodos separados para la síntesis de cetopiperazinas y se describen en la presente invención.

Una estrategia general para cualquier clase de compuestos incluye el desarrollo de un intermediario lineal utilizando bloques quirales para construcción tales como derivados de aminoácidos. El intermediario lineal se puede formar en ciclo utilizando una estrategia de reacción de Mitsunobo

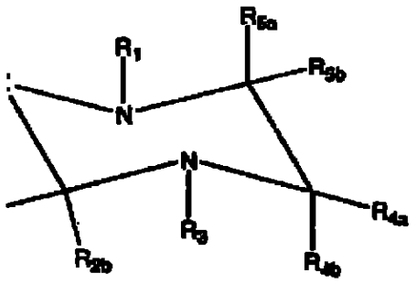
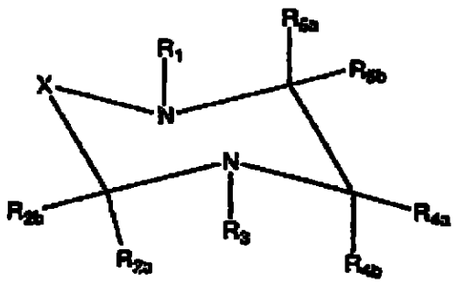
(Mitsunobo, O. The use of dietil azodicarboxylate and trifenilophosphine in synthesis and transformation of natural products. Synthesis 1: 1-28(1981)), o mediante la formación en ciclo espontánea a través de grupos reactivos tal como una reacción entre una amina y un grupo funcional aldehído o una amina y un grupo funcional éster. En estas formaciones en ciclo, la fuerza directriz para la reacción intramolecular contra la reacción intermolecular es la reacción termodinámicamente favorecida que forma una estructura en anillo de seis miembros.

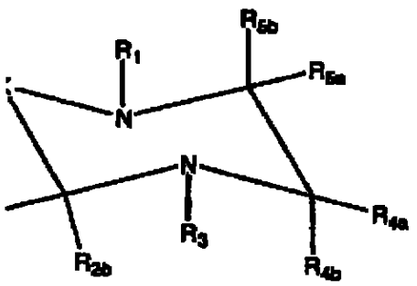
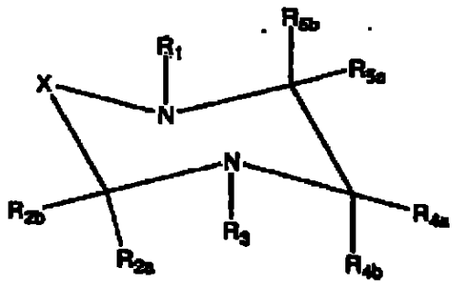
El esquema 4 presentado a continuación es un ejemplo de una formación en ciclo mediada por la reacción de Mitsunobo. Esta metodología incorpora condiciones que no implican la inversión o racemización de centros quirales, diferentes a la inversión del centro quiral en el carbono al cual se une un grupo -OH.

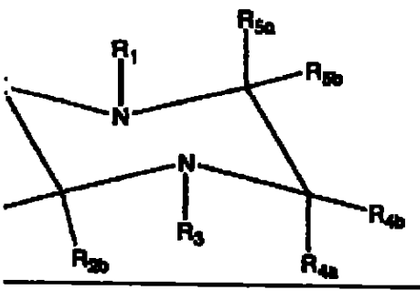
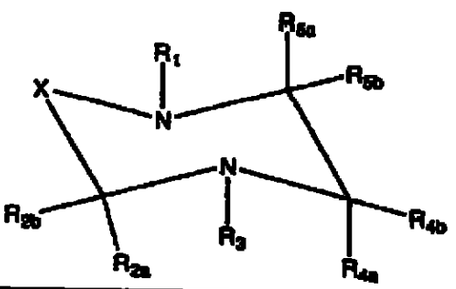
Por lo tanto los métodos descritos en la presente invención se permiten para la síntesis de piperazina así como para la síntesis de moléculas de cetopiperazina con las diversas funcionalidades descritas en la presente invención. Ciertos esquemas proveen adicionalmente un método fácil para obtener compuestos que difieren en R_3 puesto que este grupo se introduce después de que el intermediario cíclico se ha sintetizado.

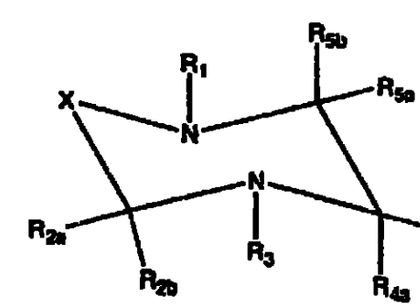
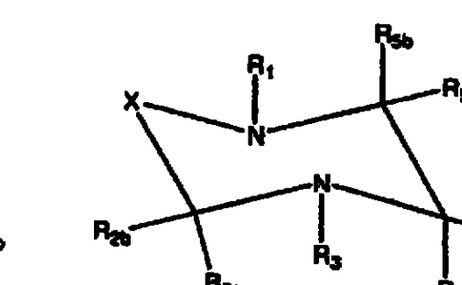
Los compuestos de piperazina de la invención tienen tres estereocentros, de tal manera que en cada uno de los tres distintos átomos de carbono la molécula puede asumir cualquier configuración química permisible, de manera que son posibles ocho distintas estereo configuraciones (2^n en donde n es 3) y se contemplan en esta invención. Por lo tanto la invención incluye compuestos con estereo configuraciones como se establece a continuación (en donde X es CH_2 o C=O). Se entiende adicionalmente que para las posiciones R_2, R_4 y R_5, como se define hasta ahora, en donde se provee un grupo diferente al hidrógeno para dicha posición, la posición incluye

dicho grupo en uno de R_{xa} o R_{xb}, e hidrógeno en el remanente de R_{xa} o R_{xb}. Por lo tanto, por ejemplo, R_2 puede estar ya sea en la posición R_{2a} o R_{2b}, con la posición remanente siendo hidrógeno. En una modalidad, R_{2a} es $-(CH_2)_y-NH-C(=NH)-NH_2$ y R_{2b} es hidrógeno, o vice versa, y así sucesivamente. Por lo tanto se puede observar que todas las configuraciones estereoquímicas posibles se incluyen dentro de la descripción de esta invención.

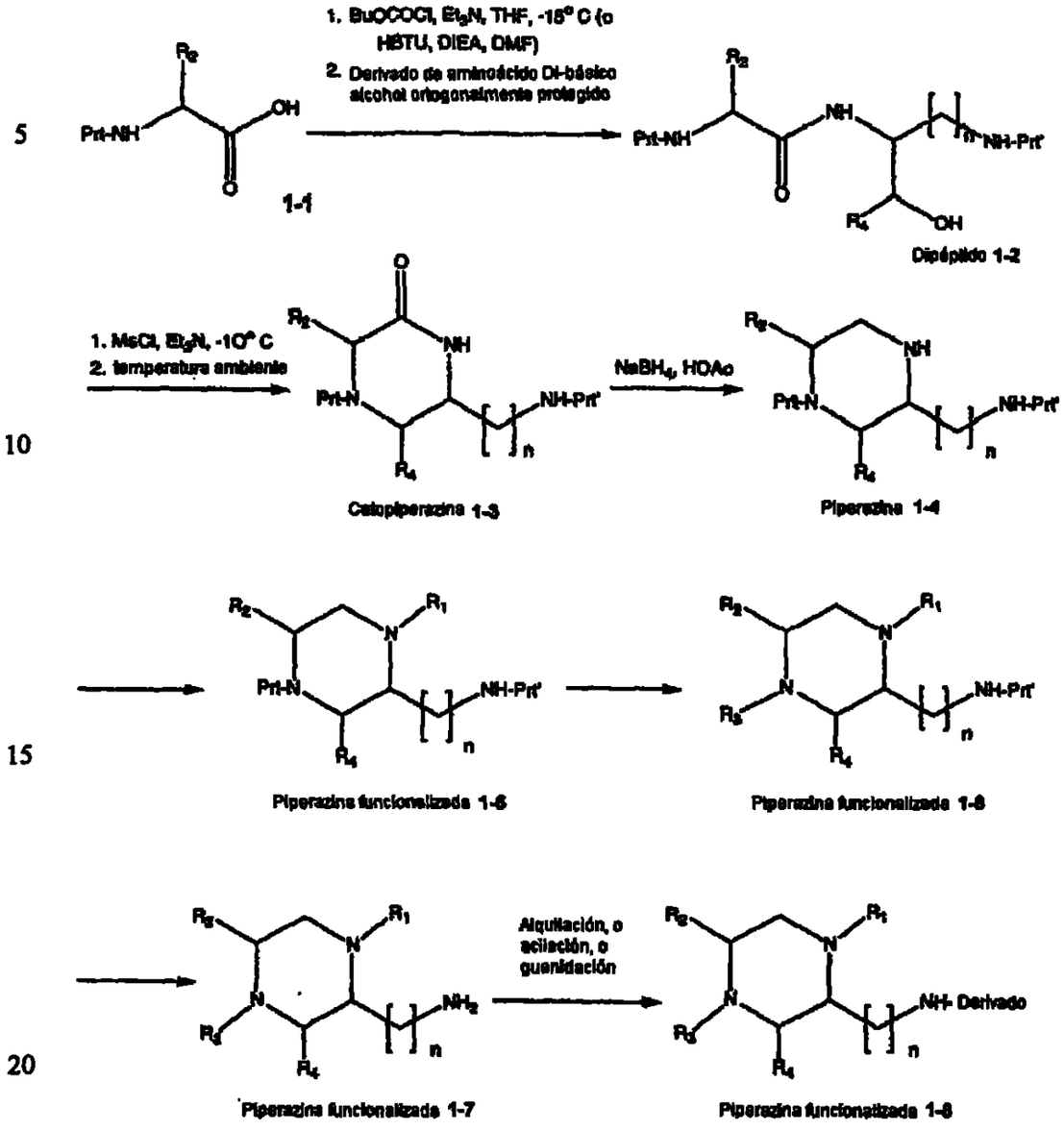



ESQUEMA 1

Síntesis de piperazinas tetra y penta sustituidas



Síntesis del dipéptido (1-2): El dipéptido (1-2) sintetizado en el esquema 1 emplea un derivado amino alcohol de un alfa omega aminoácido omega protegido adecuado. Este grupo protector de omega es ortogonal al grupo N-Prt, de tal manera que se puede remover un grupo protector en la presencia del otro. Se añadieron 7.8 mL (56 milimoles, 1.35 equivalentes) de TEA a una solución de 40 milimoles del aminoácido protegido (1.1) en 200 mL de THF seco, mantenido a -20°C bajo N_2, seguido por la adición lenta de 7.2 mL (55 milimoles, 1.35 equivalentes) de BCF. La mezcla de reacción se agitó por 5 minutos. Se añadieron 9.4 g (60 milimoles, 1.5 equivalentes) de metil éster clorhidrato de serina o un derivado de amino alcohol, seguido por 8.4 mL (60 milimoles, 1 equivalentes) de TEA, manteniendo la temperatura por debajo de -20°C. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a -100°C, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron 50 mL de ácido clorhídrico 1N, y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró, redisolvió en 150 mL de EtOAc, y se lavó con 2 x 50 mL de ácido clorhídrico 1N, y 1x 50 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El dipéptido (1-2) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice como sea necesario.

Síntesis alternativa del dipéptido (1-2): El dipéptido también se puede preparar mediante cualquier protocolo de síntesis peptídica común, tal como por ejemplo utilizando HBTU como el reactivo para acoplamiento. A una solución de 14.3 milimoles del aminoácido protegido (1-1) en 30 mL de dimetilformamida seca (DMF), mantenida a temperatura ambiente bajo N_2, se le añadieron 5.44 g (14.3 milimoles, 1 equivalentes) de HBTU, seguido por 7.5 mL (43.1 milimoles, 3 equivalentes) de diisopropiletil amina (DIEA). La solución se agitó por 5 minutos, y luego se añadieron 2.5 g (16.1 milimoles, 1.1 equivalentes) de metil éster clorhidrato de serina en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, se diluyó con 100 mL de

dietil éter, y se lavó con 2 x 50 mL de ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el dipéptido (1-2) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice como sea necesario.

Síntesis de cetopiperazina (1-3): A una solución de 5.75 milimoles del dipéptido (1-2) en 40 mL de DCM seco, mantenido a -20°C bajo N_2, se le añadió 1.0 mL (7.5 milimoles, 1.3 equivalentes) de TEA, seguido por la adición lenta de 530 µL (6.9 milimoles, 1.2 equivalentes) de cloruro de metansulfonilo, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla se agitó a -10°C por 15 minutos, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Esta se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLAR mostró que la reacción se había completado. Luego la mezcla de reacción se concentró y particionó entre 25 mL de éter y 25 mL de agua. La capa orgánica se lavó con 1 x 25 mL de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El producto (1-3) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice como sea necesario.

Síntesis de piperazina (1-4): A una solución de 2.9 milimoles de cetopiperazina (1-3) en 7 mL de dioxano, mantenida a temperatura ambiente bajo N_2, se le añadieron 550 mg (14. 5 milimoles, 5 equivalentes) de borohidruro de sodio, seguido por la adición lenta de una solución de 820 mL (14.3 milimoles, 5 equivalentes) de ácido acético en 2 mL de dioxano, y posteriormente la suspensión se sometió a reflujo bajo N_2 por 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se detuvo mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 1N. La mezcla de reacción se diluyó con 25 mL de EtOAc y 15 mL de agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El producto (1-4) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice como sea necesario.

Síntesis de piperazina funcionalizada (1-5): La funcionalidad de amina secundaria de la piperazina (1-4) se hizo reaccionar con un derivado de

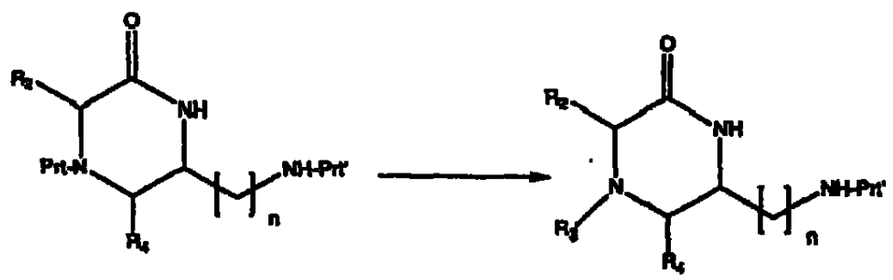
ácido carboxílico de un grupo R_1 deseado (J-COOH) para establecer un enlace amida. Se pueden emplear los métodos estándares bien establecidos de síntesis peptídica. Alternativamente, la N-funcionalización también se puede lograr mediante el tratamiento de un derivado bromo o yodo de un grupo R_1 (J-Br) con piperazina funcionalizada.

Síntesis de Piperazina funcionalizada (1-6): Se removió el grupo N-Prt del anillo a partir del compuesto (1-5) y la amina libre se trató con Q-COOH o con una Q-bromuro correspondiente para obtener 1-6.

Síntesis de Piperazina totalmente funcionalizada (1-7, y 1-8): Se removió el grupo NH-Prt' a partir de la piperazina funcionalizada (1-6) para producir 1-7. La función amina de 1-7 se puede alquilar adicionalmente, guanidinar o acetilar utilizando procedimientos estándares para producir los compuestos de la estructura general 1-8. La alquilación se puede lograr mediante una reacción de aminación reductora con un aldehído (por ejemplo, formaldehído) bajo las condiciones descritas en la síntesis de 3-4, utilizando bromuro de alquilo (por ejemplo, CH_3-Br), o acilación utilizando un ácido carboxílico (CH_3-COOH), con guanidación utilizando trifenilforfina, DIAD, y 1,3-Bis(ter-butoxicarbonil)guanidina como reactivos seguido por la remoción de los grupos Boc como se describe en el esquema 5. También se puede llevar a cabo una reacción de guanidación utilizando 1,3-bis(ter-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (1.1 equivalentes) y nitrato de plata (1.1 equivalentes) y NMM (2.2 equivalentes) como reactivos en acetonitrilo cómo se discutió en el esquema 4.

ESQUEMA 2

Síntesis de cetopiperazinas tetra y penta sustituidas



Cetopiperazina 1-3

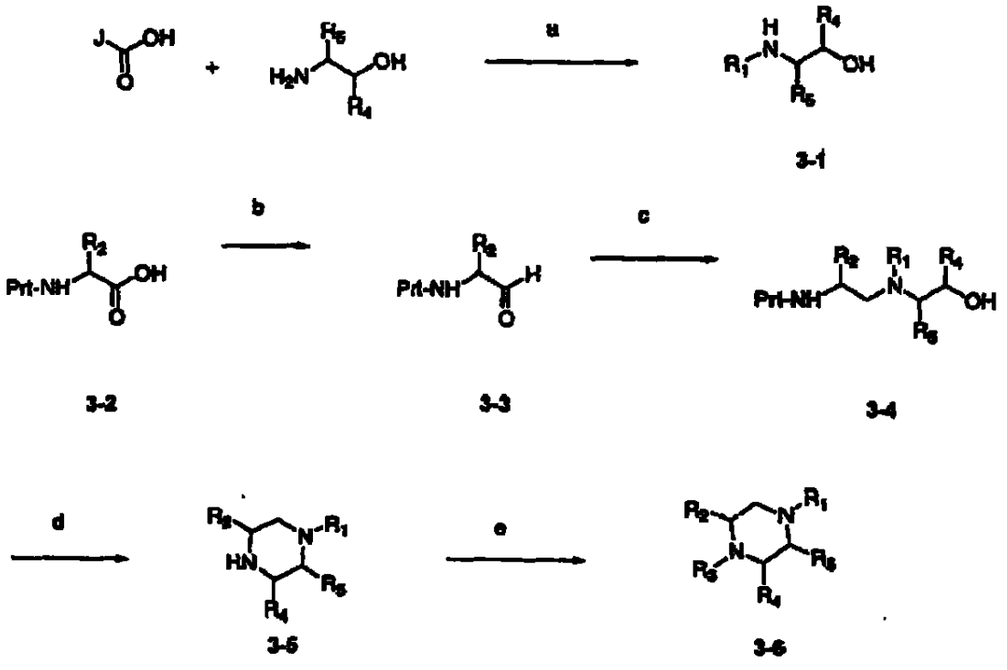
Cetopiperazina funcionalizada 2-1

249

Síntesis de cetopiperazinas funcionalizadas (2-2 y 2-3): El grupo NH-Prt' en cetopiperazina (1-3) se remueve y la amina resultante se procesa adicionalmente para introducir un grupo R_3 como generalmente se describe para la síntesis de piperazina sustituida (1-6) en el esquema 1. La función amina de 2-2 se puede introducir para producir el compuesto 2-3 utilizando un método similar como se describe para la conversión de 1-7 a 1-8 en el esquema 1.

ESQUEMA 3

Síntesis alternativa de piperazinas tetra y penta sustituidas



250

Reactivos: (a) i) HOAt, EDC, DMF; ii) $NaBH_4$, HOAc, Dioxano, reflujo; (b) i) NHMeOMe, HCl, TBTU, NMM; ii) LAH, THF; (c) tamices moleculares 4A, Compuesto 3-1, $NaBCNH_3$, HOAc/THF; (d) i) 20% de Et_2N H/EtOAc; ii) Ph_3P, DIAD, THF; (e) i) Q-COOH, HOAt, DIC, DMF; ii) TFA/DCM.

A una solución de J-COOH (por ejemplo, ácido naftilacético) y HOAt (1 equivalentes) en N,N-dimetilformamida seca se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (1 equivalentes). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente por media hora, se añadió un amino alcohol quiral (por ejemplo, (R)- o (S)-1-amino-2-propanol o (R)- o (S)-2-amino-1-propanol, obteniendo un grupo metilo en R_5 o R_4, respectivamente) (1 equivalentes). La reacción se continuó por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo mediante EtOAc dos veces. La capa orgánica se lavó mediante ácido clorhídrico 1N dos veces, hidróxido de sodio 1N dos veces, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación, el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice con 10% de metanol en cloruro de metileno.

A este producto (1 equivalente) y borohidruro de sodio (5 equivalentes) en dioxano se le añadió ácido acético (5 equivalentes) en dioxano lentamente. Después del término, la mezcla se sometió a reflujo por 2 horas. La reacción se detuvo mediante agua. El producto se extrajo a partir de éter mediante ácido clorhídrico 1N. El valor de pH de la solución acuosa resultante se ajustó con hidróxido de potasio alrededor de 11, y el producto se extrajo mediante éter tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El compuesto 3-1 obtenido se utilizó para el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

A un aminoácido N-protegido (3-2) (1 equivalentes), y N-metil morfolina (1 equivalente) en DCM seco se le añadió TBTU (1 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Una mezcla de

clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (1.5 equivalentes) y NMM (1.5 equivalentes) en DCM se agitó por 30 minutos. Estas dos mezclas se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente por 18 horas. El solvente orgánico se evaporó y en residuo se cargó en una columna para cromatografía instantánea y se eluyó con EtOAc/hexano (2/1) para producir un producto de N,O-dimetilhidroxiamida. Este producto se disolvió en THF seco a 0°C y se añadió LAH lentamente (1 M en THF, 1.2 equivalentes). Después de 30 minutos la reacción se detuvo mediante sulfato ácido de potasio acuoso (1.2 equivalentes). El THF se removió y se añadió éter. La solución se lavó mediante HCl 1N (2 veces), carbonato ácido de sodio acuoso y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo vacío para producir el compuesto 3-3. El compuesto 3-3 se utilizó para el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Una mezcla del compuesto 3-3 y del compuesto 3-1 se agitó en la presencia de tamices moleculares 4A activados (1 g) en THF seco (10% de ácido acético) por 1 hora. A esta mezcla se le añadió cianoborohidruro de sodio (1 equivalente, solución 1M en THF). Después de 2 horas, el solvente se evaporó y el producto deseado (3-4) se purificó sobre una columna de gel de sílice.

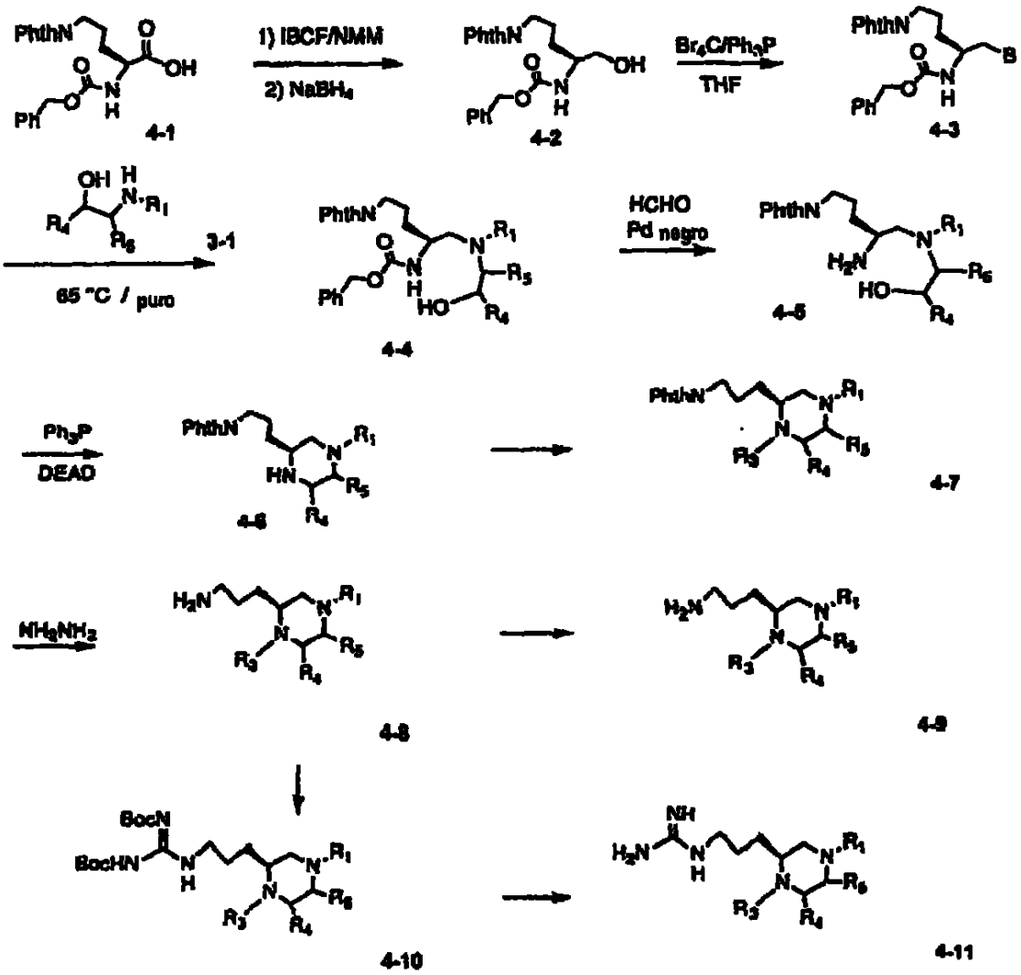
El compuesto 3-4 se trató con 20% de dietilamina en EtOAc por 12 horas, con el solvente evaporado hasta secado. El residuo y TPP (3 equivalentes) se disolvieron en THF seco. A esta solución se le añadió DIAD (3 equivalentes) en THF lentamente a 0°C. La reacción se continuó por 16 horas a temperatura ambiente. El producto 3-5 se purificó mediante columna de gel de sílice después de la evaporación del solvente.

El grupo R_3 se introdujo en el compuesto 3-5 mediante acoplamiento de éste con un aminoácido apropiado (2 equivalentes), tal como D-Phe o un derivado sustituido del anillo u homólogo del mismo, mediante el

uso de HOAt (2 equivalentes) y DIC (2 equivalentes) en solución de N,N-dimetilformamida durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía instantánea (EtOAc/hexano = 2) produjo el producto con grupos protectores. El grupo Fmoc se removió mediante tratamiento con 20% de dietil amina en EtOAc, y el grupo Boc se removió mediante tratamiento con 30% de TFA en cloruro de metileno por 1 hora, como sea aplicable a los compuestos. Los compuestos finales puros (3-6) se obtuvieron mediante purificación en CLAR.

ESQUEMA 4

Síntesis alternativa de piperazinas



Acido 2-Benciloxicarbonilamino-5-ftalimido-pentanóico (4-1) se sintetizó a partir de una mezcla de Z-ornitina (1 equivalente), N-caretoxi-ptalimida (1 equivalente), y TEA (1.2 equivalentes) en THF seco y se sometió a reflujo durante toda la noche. El solvente se evaporó in vacuo, el residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó sucesivamente con HCl 1N, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó in vacuo para obtener el producto sin purificar, el cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

El producto sin purificar (4-1) se disolvió en 5 mL de THF y a la solución se le añadió NMM (1 equivalente). La solución se enfrió a -15°C con

un baño de sal-hielo, y se añadió IBCF (1 equivalente). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró para remover la sal sólida formada. El sólido se lavó dos veces con cantidades adecuadas de THF. El filtrado se enfrió a -10°C y a éste se le añadió $NaBH_4$ (1.5 equivalentes) en agua. La mezcla de reacción se agitó por otros 15 minutos, y luego se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con 10% de ácido cítrico, $NaHCO_3$ saturado, H_2O y NaCl saturado, y luego se secó ($MgSO_4$) y concentró in vacuo. El producto sin purificar se purificó con cromatografía en columna, se eluyó con 1:1 EtOAc:hexanos. El producto purificado, bencil éster del ácido [4-Ftalimido-1-hidroximetil-butil]-carbámico (4-2), se obtuvo como un sólido blanco.

A -20°C bajo N_2 a la suspension de 4-2 y TPP (1.5 equivalentes) en tolueno se le añadió tetrabromocarbono (1.1 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna, se eluyó con hexanos y EtOAc (2:1). El producto purificado, bencil éster del ácido [1-Bromometil-4- ftalimido-butil]-carbámico (4-3), se obtuvo como un sólido blanco.

Una mezcla de 4-3 y un amino alcohol (3-1) que se sintetizó de conformidad con el esquema 3 (2 equivalentes) en DCM se agitó a 65°C. El solvente se evaporó y la mezcla de reacción secada se calentó a 65°C por 2 horas. El producto sin purificar formado se purificó mediante cromatografía en columna, y se eluyó con hexanos (EtOAc 1:2) para producir 4-4.

A temperatura ambiente bajo nitrógeno una mezcla de 4-4 (0.41 milimoles) y paladio negro (80 mg) en 21 mL de 4% de HCHO en metanol se agitó vigorosamente por 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado. El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado, agua y

NaCl saturado, luego se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto 4-5 se recolectó como un sólido blanco.

A 0°C bajo nitrógeno a la mezcla de 4-5 y TPP (1.5 equivalentes) en THF anhidro se le añadió dietil azodicarbonato (1.1 equivalentes) en THF anhidro. Después de agitar a temperatura ambiente por 4 horas, la mezcla de reacción se evaporó in vacuo y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvo el producto 4-6.

A una mezcla de 4-6 (1 equivalentes), un ácido carboxílico deseado o residuo de aminoácido protegido apropiados, incluyendo sin limitación análogos de D-Phe sustituidos en el anillo y homólogos (2 equivalentes), y HOAt (2 equivalentes) en DMF se le añadió diisopropilcarbolmida (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó in vacuo y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna, (se eluyó con hexanos, EtOAc 1:2). El producto purificado 4-7 se obtuvo como un sólido blanco.

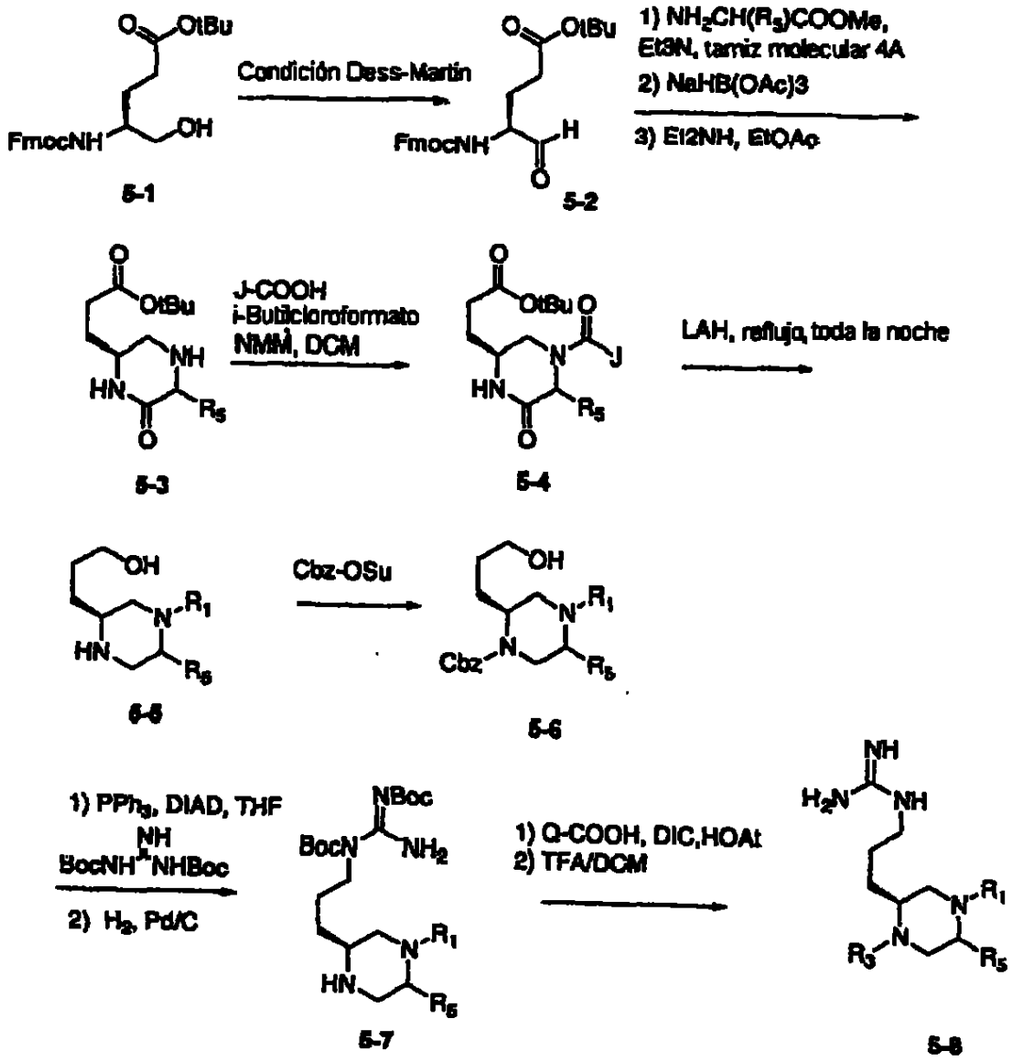
Una solución de 4-7 en 10 mL de hidrazina 0.2 M en metanol se agitó a temperatura ambiente por 19 horas. La cromatografía de masas mostró que no quedaba materia prima en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se evaporó y se co-evaporó tres veces con metanol y una vez con EtOAc, luego se secó bajo alto vacío por 2 días. El producto 4-8 sin purificar se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 mg del producto 4-8 sin purificar se trataron con 3 mL de 33% de TFA en DCM a temperatura ambiente por 2.5 horas. El solvente se removió mediante evaporación y el producto sin purificar se purificó mediante CLAR (10-90-60, en un gradiente de flujo de acetonitrilo-agua). Después de la liofilización de las fracciones recolectadas, el producto 4-9 se obtuvo como un sólido blanco.

Alternativamente, el producto sin purificar 4-8 se hizo reaccionar con 1,3-bis(ter-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (1.1 equivalentes) y nitrato de plata (1.1 equivalentes) y NMM (2.2 equivalentes) en 5 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente por 24 horas, seguido por evaporación para remover el solvente y purificación mediante cromatografía en columna para producir el producto 4-10. El producto 4-10 se trató con 33% de TFA en DCM a temperatura ambiente por 2 horas y la mezcla de reacción se concentró y purificó con CLAR para producir el compuesto final 4-11.

ESQUEMA 5

Síntesis alternativa de piperazinas tetra-sustituidas



A una solución del compuesto Fmoc-Glutamol (OBut) (5-1) en DCM se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (1.1 equivalentes) en porciones. Después de agitar por 30 minutos a temperatura ambiente, la solución se diluyó mediante éter, seguido por la adición de 25% de tiosulfato de sodio en una solución acuosa saturada con bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó por 5 minutos adicionales y el compuesto deseado se extrajo mediante EtOAc. La capa orgánica se lavó solución saturada de bicarbonato, agua y subsecuentemente se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del solvente, se obtuvo el compuesto 5-2 para el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Una mezcla del compuesto 5-2, (R)- o (S)-metil éster aminoácido (1 equivalente), u otro metil éster aminoácido seleccionado, tal como un alfa aminoácido con su cadena lateral apareciendo como R_5, en el compuesto final 5-8, y TEA (1 equivalente) en la presencia de un tamiz molecular 4A en THF seco se agitó por dos horas. Después de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equivalentes) La mezcla se agitó por 16 horas adicionales. El sólido se removió mediante filtración y el producto se extrajo mediante EtOAc a partir del agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del solvente el residuo se disolvió en EtOAc que contenía 20% de dietilamina. La reacción se llevó a cabo por 16 horas y el solvente se removió bajo vacío. El producto 5-3 se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía.

A una solución de ácido carboxílico un deseado (1 equivalente), o un ácido relacionado que que se constituye a sí mismo como R_1 en el compuesto final 5-8, y N-metilmorfolina (1 equivalente) en DCM a -15°C se le añadió lentamente isopropilcloroformato (1 equivalente) . La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y subsecuentemente se añadió el compuesto 5-3. Después de 30 minutos la temperatura de la reacción se elevó a

temperatura ambiente y la mezcla se agitó por 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna para producir el compuesto 5-4.

A la solución del compuesto 5-4 en THF se le añadió lentamente LAH (en THF, 4.5 equivalentes). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por 2 horas y a temperatura de reflujo por 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trató con agua, 15% de hidróxido de sodio y subsecuentemente agua. Los sólidos blancos se removieron mediante filtración y se evaporó el solvente. El residuo contenía el compuesto 5-5, el cual se utilizó para el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

El compuesto 5-5 y N-(benciloxilcarboniloxi) succinimida (1.5 equivalentes) se disolvieron en acetonitrilo. La mezcla se agitó por 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se re-disolvió en metanol. A esta solución se le añadió hidróxido de sodio 1N (1.5 equivalentes). La mezcla se agitó por 16 horas adicionales. Después de la evaporación del solvente el residuo se purificó en una columna para producir el compuesto 5-6.

A una mezcla del compuesto 5-6, trifeniloforfina (3 equivalentes) y 1,3-Bis(ter-butoxicarbonil)guanidina (3 equivalentes) en tolueno se le añadió DIAD (3 equivalentes) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se purificó en una columna para producir el compuesto deseado. Este compuesto se sometió a tratamiento con hidrógeno en la presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón (10%) en metanol. After 16 horas el solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre una columna para producir el compuesto 5-7.

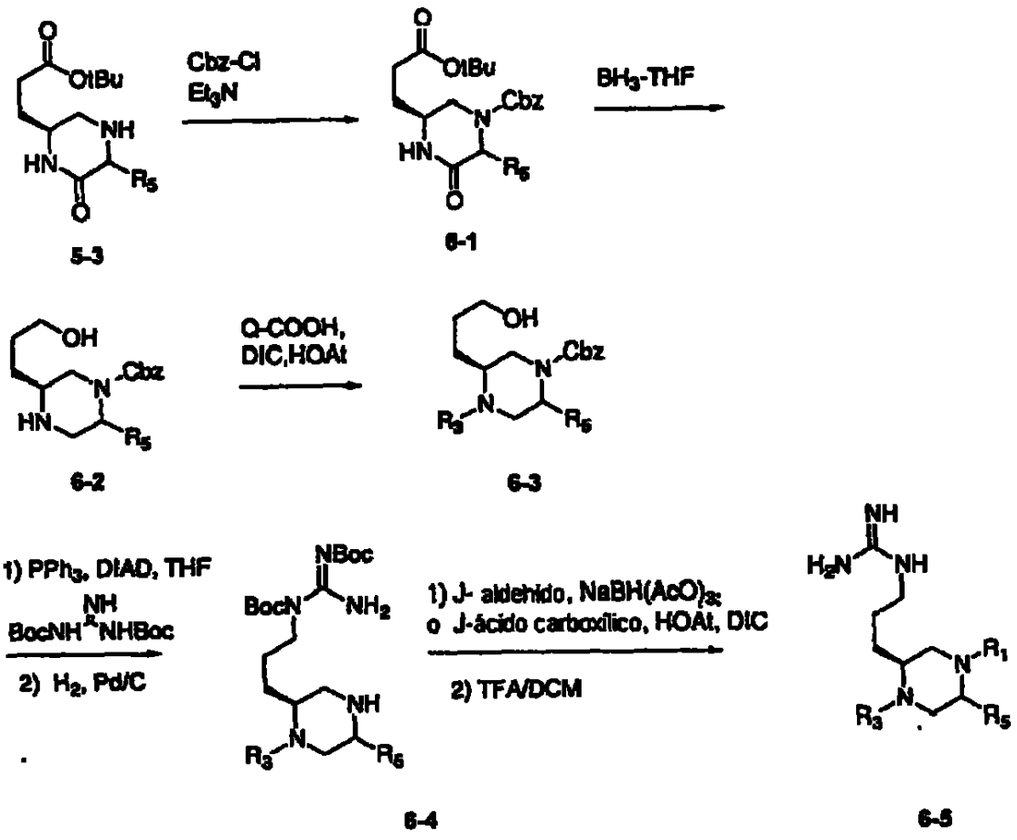
El compuesto 5-7 se acopló con aminoácidos deseados (2 equivalentes) mediante el uso de HOAt (2 equivalentes) y DIC (2 equivalentes) en solución de N,N-dimetilformamida durante toda la noche a

temperatura ambiente para introducir la porción R_3 deseada en la molécula. La cromatografía instantánea produjo el producto con grupos protectores. El grupo Fmoc se removió mediante tratamiento con 20% de dietil amina en EtOAc y el grupo Boc se removió mediante tratamiento con 30% de TFA en cloruro de metileno por 1 hora, como sea aplicable a los compuestos específicos. El compuesto puro final (5-8) se obtuvo mediante purificación sobre CLAR.

Los grupos alquilo en el grupo amino de la porción D-4-Cl-fenilalanina en los ejemplos 31, 32, 33 y 34 se introdujeron mediante aminación reductora como se describió para la síntesis del compuesto 3-4.

ESQUEMA 6

Síntesis alternativa de piperazinas tetra-sustituidas



A una solución del compuesto 5-3 y TEA (1 equivalentes) en DCM a 0°C se añadió lentamente cloroformato de bencilo (1 equivalente). La reacción se llevó a cabo durante toda la noche. Después de la evaporación del solvente el producto se purificó en una columna para producir 6-1.

El compuesto 6-1 se disolvió en THF seco, al cual se le añadió borano en THF (solución 1M, 5 equivalentes totales). Esta solución se agitó por 16 horas. La reacción se detuvo con HCl 1N y la solución se neutralizó subsecuentemente mediante NaOH 1N. El producto se extrajo mediante EtOAc y la capa orgánica se lavó mediante agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el producto secado 6-2 se utilizó para el siguiente paso de reacción.

El compuesto 6-2 se acopló con aminoácidos deseados (1.5 equivalentes) mediante el uso de HOAt (1.5 equivalentes) y DIC (1.5 equivalentes) en solución de N,N-dimetilformamida durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía instantánea produjo el producto con grupos protectores (6-3).

A una mezcla del compuesto 6-3, trifeniloforfina (3 equivalentes) y 1,3-Bis (ter-butoxicarbonil)guanidina (3 equivalentes) en tolueno se le añadió DIAD (3 equivalentes) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se purificó en una columna para producir el compuesto deseado. Este compuesto se sometió a tratamiento con hidrógeno en la presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón (10%) en metanol. Después de 16 horas el solvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna para producir el compuesto 6-4. Este se hizo reaccionar en una de las dos rutas siguientes diferentes para producir el compuesto final:

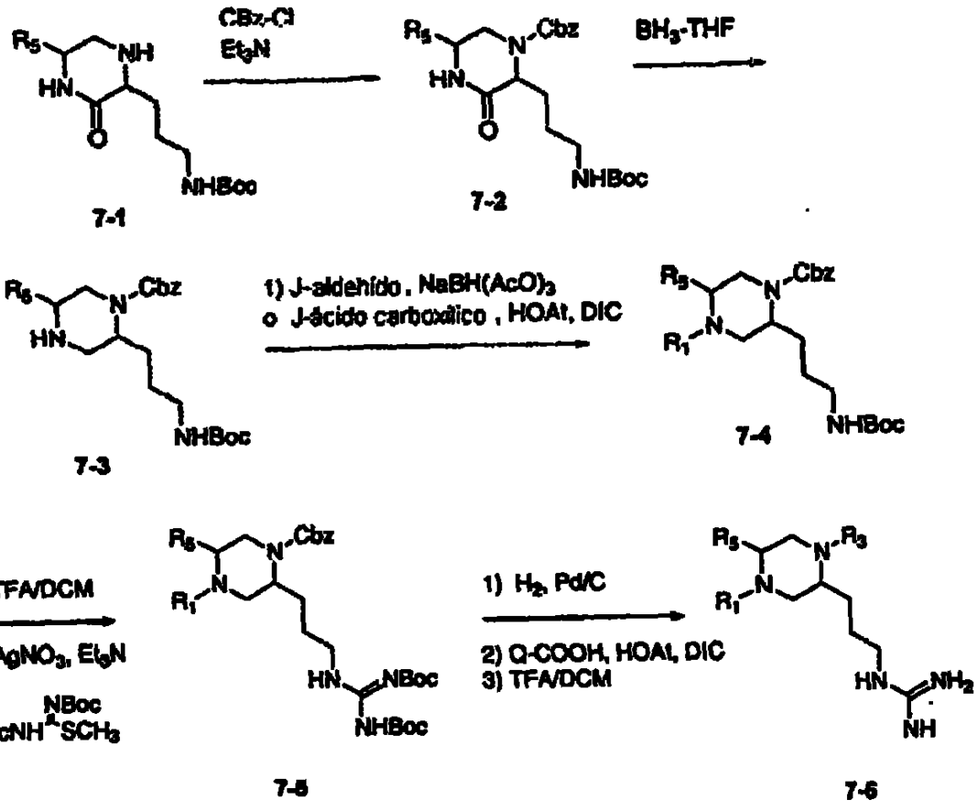
(a) Reacción del compuesto 6-4 con J-aldehídos: una mezcla del compuesto 6-4 y J-aldehído (1 equivalente) en la presencia de un tamiz molecular 4A en THF seco se agitó por dos horas. Después de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equivalentes) la mezcla se agitó por 16 horas adicionales. El sólido se removió mediante filtración y el solvente se evaporó. El residuo se purificó en una columna para producir el compuesto deseado con grupos protectores Boc.

(b) Reacción del compuesto 6-4 con J-ácidos carboxílicos: el compuesto 6-4 se acopló con J-ácido carboxílico (1.5 equivalentes) mediante el uso de HOAt (1.5 equivalentes) y DIC (1.5 equivalentes) en solución de N,N-dimetilformamida durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía instantánea produjo el producto con grupos protectores Boc.

En cualquiera de los casos precedentes, los compuestos con grupos Boc se sometieron a tratamiento con TFA/DCM (50/50) por una hora. Después de la evaporación del solvente el compuesto final 6-5 se purificó sobre CLAR.

ESQUEMA 7

Síntesis alternativa de piperazinas tetra-sustituidas



El compuesto 7-1 se sintetizó mediante los métodos descritos para el compuesto 5-3. La materia prima es un isómero (R) o (S) de Fmoc-alaninol. Por lo tanto el aldehído obtenido se hizo reaccionar subsecuentemente con Orn(Boc)-OMe bajo condiciones de aminación reductora, y con la formación en ciclo se produjo el compuesto 7-1 después de la remoción del grupo Fmoc. Posteriormente el compuesto 7-2 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 6-1; el

263

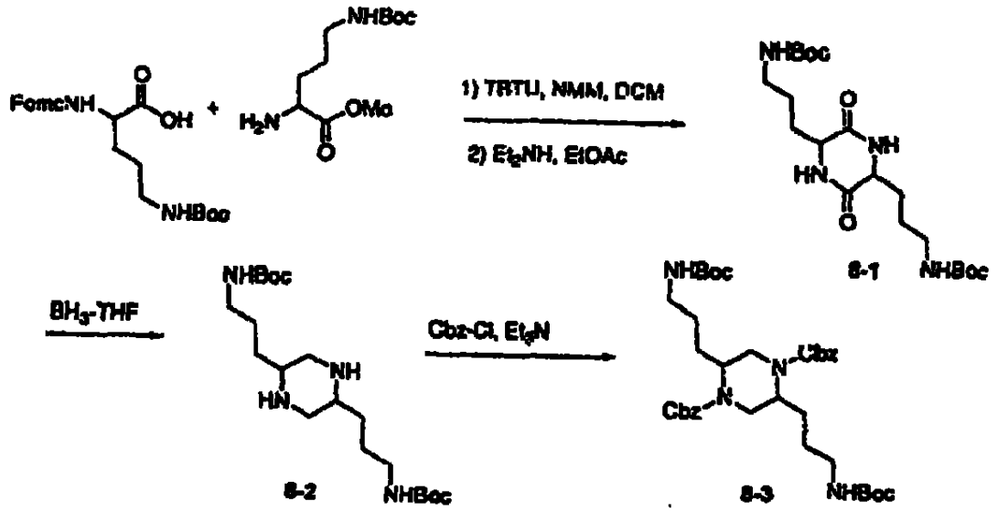
compuesto 7-3 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 6-2; el compuesto 7-4 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 6-5; y el compuesto 7-5 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 4-10.

El compuesto 7-5 se trató con hidrógeno en la presencia de cantidades catalíticas de paladio sobre carbón en un solvente adecuado a temperatura ambiente por 16 horas. Después de la filtración el solvente se evaporó y el compuesto resultante se procesó para producir el compuesto 7-6 de manera similar a aquella descrita para la síntesis del compuesto 5-8.

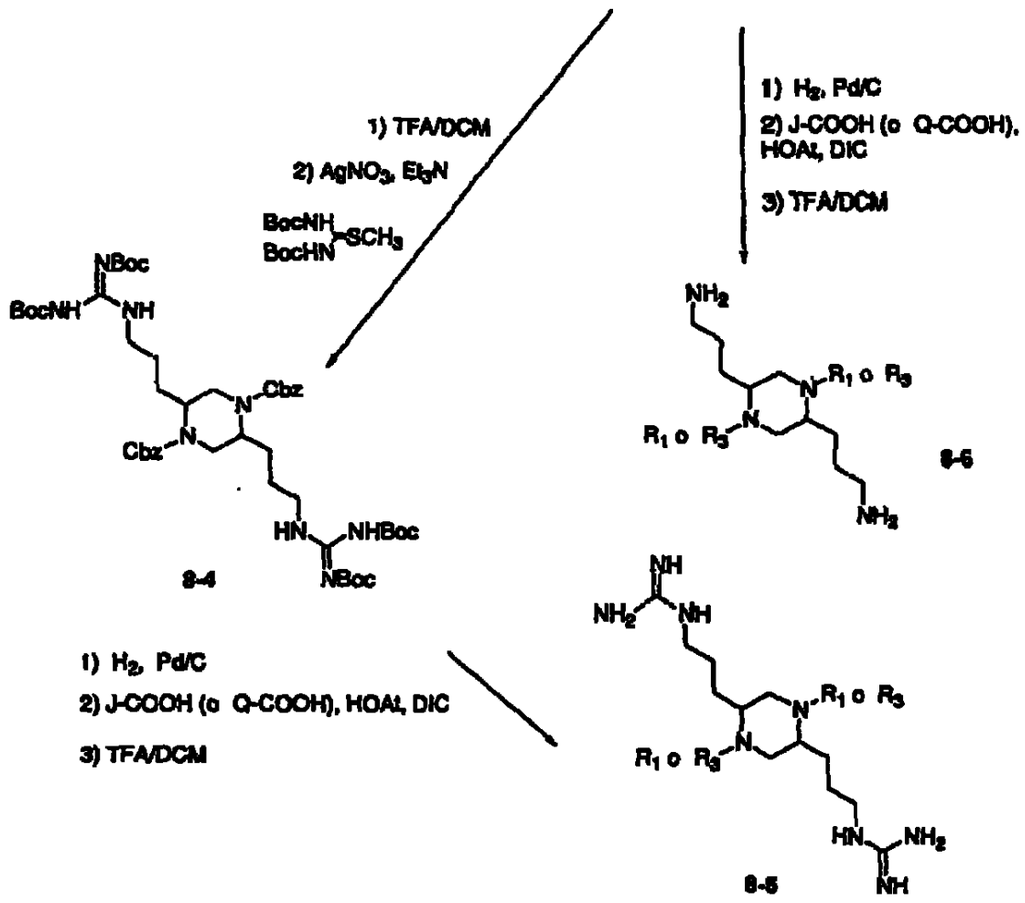
El compuesto resultante 7-6 ilustra una ruta alternativa para elaborar una forma enantiomérica de los compuestos. No obstante, dependiendo de la selección de las materias primas quirales, se pueden obtener resultados similares y se pueden obtener otros estereoisómeros mediante cualquiera de los esquemas sintéticos descritos.

ESQUEMA 8

Síntesis alternativa de piperazinas tetra-sustituidas



264



A Fmoc-Orn(Boc)-OH y NMM (1 equivalente) en DCM seco se añadió TBTU (1 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Separadamente, una mezcla de clorhidrato de Orn(Boc)-OMe (1 equivalente) y NMM (1 equivalente) en DCM se agitó por 30 minutos. Estas dos mezclas se combinaron y agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente orgánico se evaporó y el residuo se extrajo mediante EtOAc. La capa orgánica se lavó mediante NaOH 1N, agua, HCl 1N, agua, y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la remoción del solvente el compuesto se trató con 20% de dietil amina en EtOAc por 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre una columna para producir el compuesto 8-1. Posteriormente, el compuesto 8-2 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 6-2; el compuesto 8-3 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 6-1;

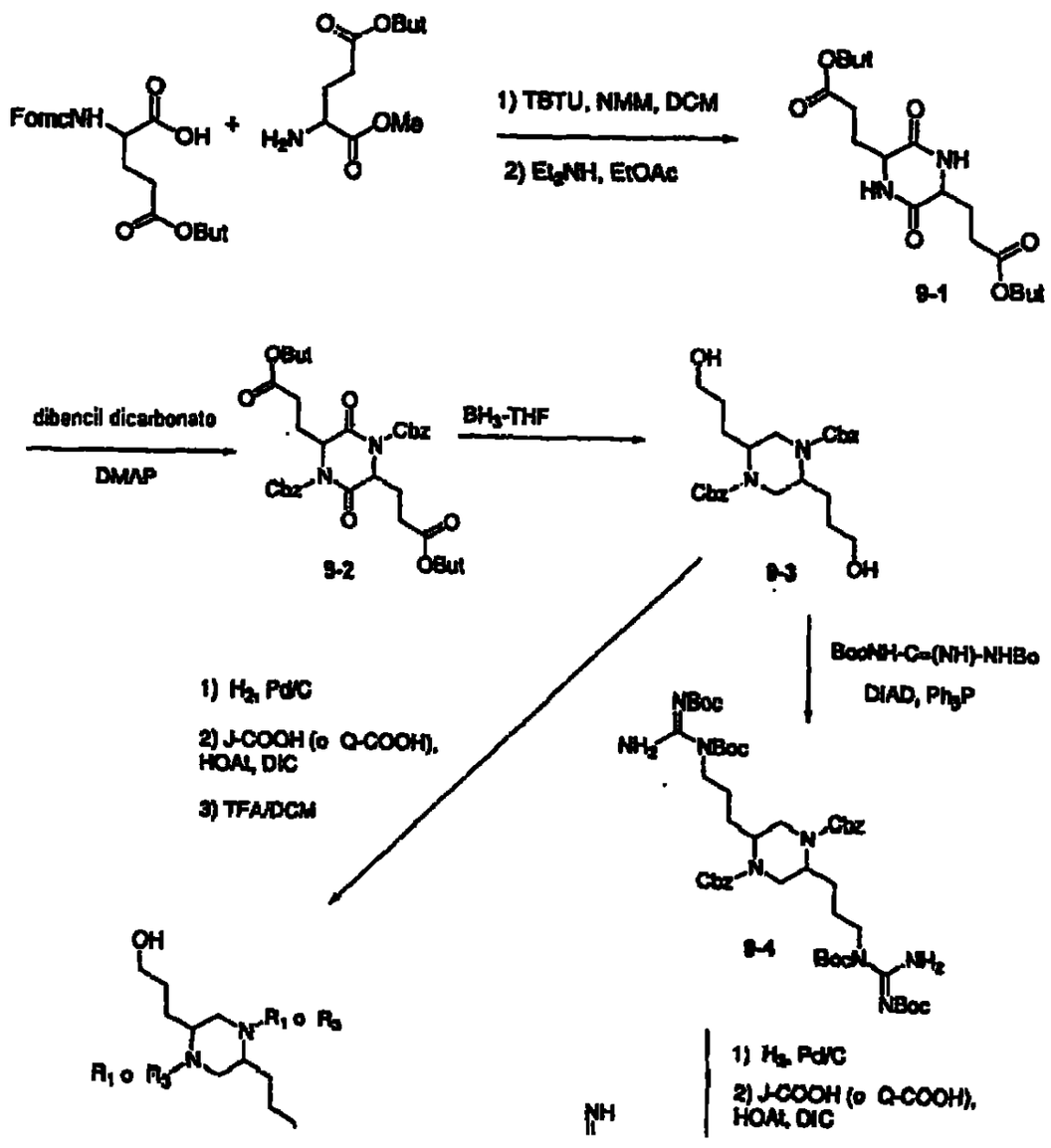
265

el compuesto 8-4 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 4-10; y el compuesto 8-5 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 7-6. Alternativamente, 8-3 se puede procesar directamente hacia 8-6 como se muestra para obtener los compuestos que tienen grupos amino en lugar de guanidinas.

Por lo tanto el compuesto 8-5 y 8-6 tiene dos grupos R_1 idénticos, o alternativamente tiene dos grupos R_3 idénticos, y adicionalmente tiene dos grupos R_2 idénticos. Por lo tanto los compuestos del esquema 8 son casos especiales de la fórmula general, en el cual el grupo que corresponde a R_6 es idéntico al grupo que corresponde a R_2.

ESQUEMA 9

Síntesis alternativa de piperazinas tetra-sustituidas



A Fmoc-Glu(Boc)-OH y NMM (1 equivalente) se se añadió TBTU (1 equivalente). La mezcla se agita a temperatura ambiente por 30 minutos. Separadamente, una mezcla de Glu (Boc)-clorhidrato de OMe (1 equivalente) y NMM (1 equivalente) en DCM se agitó por 30 minutos. Estas dos mezclas se combinaron y agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente orgánico se evaporó y el residuo se extrajo mediante EtOAc. La capa orgánica se lavó mediante bicarbonato de sodio acuoso, agua, HCl 1N, agua, y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la remoción del solvente el compuesto se trató con 30% de dietil amina en EtOAc por 5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF y la solución se calentó a 60°C por 16 horas. El solvente se evaporó y el sólido se lavó mediante EtOAc. El sólido recolectado 9-1 se secó bajo vacío y se utilizó para el siguiente paso de reacción.

A una solución de 9-1 en DMF se le añadió 4-dimetilaminopiridina (2 equivalentes) y dibencil dicarbonato (2 equivalentes). La reacción se llevó a cabo por 16 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción del solvente el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para producir el producto 9-2.

El compuesto 9-3 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 6-2.

267

El compuesto 9-4 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 6-4.

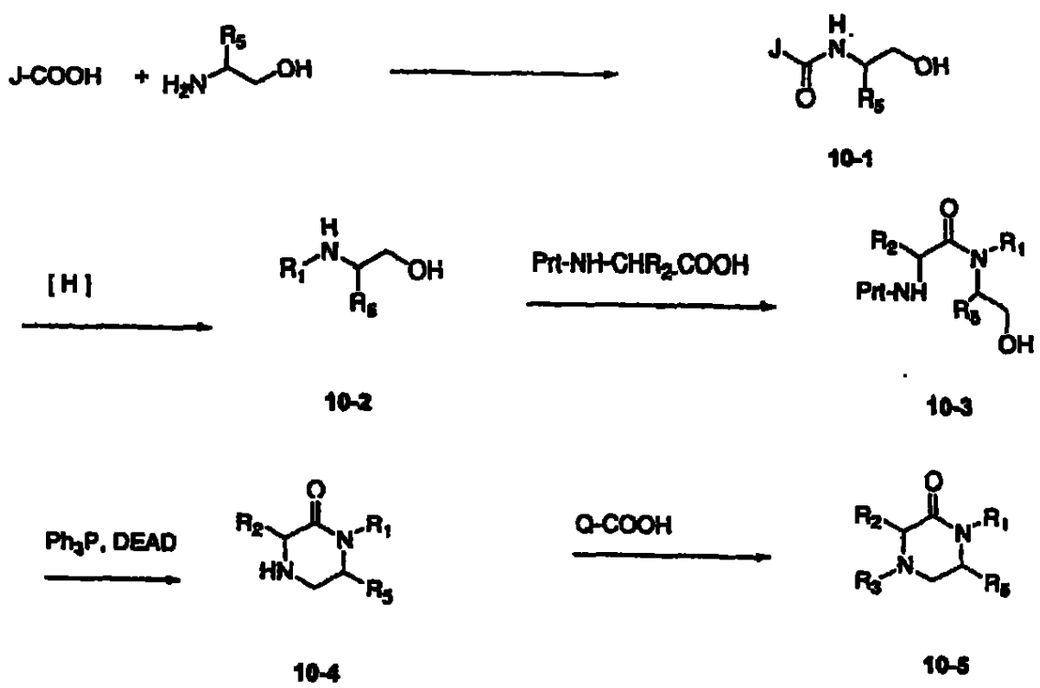
El compuesto 9-5 se sintetizó mediante un método similar a aquel descrito para el compuesto 7-6.

Alternativamente 9-3 se puede procesar de manera similar a la síntesis del compuesto 9-5 de 9-4 para producir 9-6.

Por lo tanto los compuestos 9-5 y 9-6 tienen dos grupos R_1 idénticos, o alternativamente tienen dos grupos R_3 idénticos, en las posiciones R_1 y R_3, y adicionalmente tiene dos grupos R_2 idénticos, en las posiciones R_2 y R_5. Por lo tanto los compuestos del esquema 9 son casos especiales de la fórmula general, en la cual el grupo que corresponde a R_5 es idéntico al grupo que corresponde a R_2.

ESQUEMA 10

Síntesis alternativa de cetopiperazinas



A una solución del ácido carboxílico y HOAt (1 equivalente) en N,N-dimetilformamida seca se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (1 equivalente). Después la mezcla se

agitó a temperatura ambiente por media hora, se añadió etanolamina 1 ó 2-sustituida (1.5 equivalentes). La reacción se continuó por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo mediante EtOAc dos veces. La capa orgánica se lavó mediante ácido clorhídrico 1N dos veces, hidróxido de sodio 1N dos veces, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el solvente, el producto (10-1) se purificó sobre una columna de gel de sílice con 10% de metanol sobre cloruro de metileno.

Al compuesto 10-1 (1 equivalente) y borohidruro de sodio (5 equivalentes) en dioxano se le añadió ácido acético (5 equivalentes) en dioxano lentamente. Después del término la mezcla se sometió a reflujo por 2 horas. La reacción se detuvo mediante agua. El producto se extrajo a partir de éter mediante ácido clorhídrico 1N. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó con hidróxido de potasio a alrededor de 11 y el producto se extrajo mediante éter tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El compuesto obtenido 10-2 se utilizó para el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Un aminoácido N-protegido (1 equivalente), HOAt (1 equivalente) y DIC (1 equivalente) en solución de N,N-dimetilformamida se agitó por media hora. A esta solución se le añadió el compuesto 10-2 y la mezcla se agitó durante toda la noche. Después de evaporar el solvente, el compuesto 10-3 se obtuvo mediante purificación en columna de gel de sílice.

El grupo protector Prt (Fmoc o Cbz) se removió ya sea mediante 20% de dietil amina en EtOAc o mediante hidrógeno catalizado con 10% paladio sobre carbón. El compuesto resultante se disolvió en THF seco con trifenilofosfina (3 equivalentes). A esta solución se le añadió lentamente DEAD (3 equivalentes) en THF. La reacción se agitó por 12 horas adicionales. Después de que el solvente se evaporó, el producto (10-4) se purificó sobre una columna de gel de sílice.

El compuesto 10-4 se acopló con aminoácidos deseados (2 equivalentes) mediante el uso de HOAt (2 equivalentes) y DIC (2 equivalentes) en solución de N,N-dimetilformamida durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía instantánea produce el producto con grupos protectores. El grupo Fmoc se removió mediante tratamiento con 20% de dietil amina en EtOAc y el grupo Boc se remueve mediante el tratamiento con 30% de TFA en cloruro de metileno por 1 hora, como sea aplicable a los compuestos. El compuesto puro final (10-5) se obtiene mediante purificación en CLAR.

Ensayos y Moldelos Animales.

Los compuestos seleccionados se evaluaron en ensayos para determinar la unión y el estado funcional, y fueron evaluaron en modelos animales de erección peniana, conducta de alimentación y evasión de gusto condicionado, como se discute a continuación. Se emplearon los siguientes ensayos y modelos animales, con modificaciones como se discute en los ejemplos.

Ensayo de inhibición competitiva. Un ensayo de unión por inhibición competitiva se llevó a cabo utilizando membranas preparadas a partir de células de melanoma de ratón hMC3-R, hMC4-R, hMC5-R, y B-16 (que contenían MC1-R) utilizando 0.4 nM de ^{125}I-NDP-α-MSH (New England Nuclear, Boston, MA, EUA) en regulador de pH HEPES 50 mM que contenía $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 2 mM, y KCl 5 mM, a pH 7.2. El tubo de ensayo también contenía una concentración elegida del compuesto prueba de esta invención, típicamente una concentración de 1M, para la determinación de su eficiencia en la inhibición de la unión de ^{125}I-NDP-α-MSH a su receptor. La unión no específica se midió mediante la inhibición completa de la unión de ^{125}I-NDP-α-MSH en el ensayo con la presencia de α-MSH 1 μM.

La incubación fue por 90 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla del ensayo se filtró y las membranas se lavaron tres veces con regulador de pH enfriado con hielo. El filtro se secó y se contó en un contador gamma para la radioactividad remanente unida a las membranas. La unión 100% específica se definió como la diferencia en radioactividad (cpm) unida a las membranas celulares en la ausencia y presencia de α-MSH 1 μM. Las cpm obtenidas en la presencia de los compuestos prueba se normalizaron con respecto a la unión 100% específica para determinar la inhibición porcentual de la unión ^{125}I-NDP-α-MSH. Cada ensayo se llevó a cabo por triplicado y se describe la media de los valores reales, con resultados menores de 0% reportados como 0%.

Determinación de la EC_{50} en el ensayo de actividad funcional. Se determinaron las Ki (nM) de ciertos compuestos de la invención. Se llevó a cabo la evaluación funcional de los compuestos en receptores de melanocortina mediante la medición de la acumulación de AMPc intracelular en células HEK-293 que expresan MC3- R, MC4-R o MC5-R, y en células de melanoma de ratón B-16 (que contienen MC1-R). Las células, suspendidas en solución salina balanceada de Earle que contenía HEPES 10 mM, pH 7.5, $MgCl_2$ 5 mM, glutamina 1 mM, albúmina 0.1% y 3-isobutil-1-metil-xantina 0.6 mM, un inhibidor de fosfodiesterase, se sembraron en platos de 96 pozos a una densidad de 0.5 x10^5 células por pozo. Las células se incubaron con los compuestos prueba en la presencia o ausencia de α-MSH por 1 hora a 37°C. Los niveles de AMPc se midieron mediante EIA (Amersham) en los lisados celulares. Se determinaron los análisis de los datos y los valores EC_{50} utilizando análisis de regresión lineal con el software Prism Graph-Pad.

Estado funcional. Se determinó el estado de agonista/antagonista con respecto a MC1-4, MC4-R, y MC5-R de ciertos compuestos de la invención. La actividad antagonística se determinó mediante

la medición de la inhibición de los niveles de AMPc α-MSH-inducidos o NDP-α-MSH-inducidos después de la exposición a los compuestos como en las descripciones precedentes.

Inducción de erección peniana. Se evaluó la capacidad de los compuestos para inducir la erección peniana (PE) en ratas macho con los compuestos seleccionados. Las ratas macho Sprague-Dawley que pesaban 200-250 g se mantuvieron en un ciclo de luz con 12 horas de iluminación/12 horas de oscuridad con alimento y agua ad libitum. Todos los estudios conductuales se llevaron a cabo entre 10 a. m. y 5 p. m. Los grupos de 4-8 ratas se trataron con los compuestos a una variedad de dosis vía rutas intravenosas (IV) o intracerebroventriculares (ICV). Inmediatamente después del tratamiento, las ratas se colocaron en cajas individuales de poliestireno (27 cm de largo, 16 cm de ancho, y 25 cm de alto) para observación conductual. Las ratas se observaron por 30 minutos IV o 90 minutos ICV, y se registró el número de bostezos, turnos de acicalamiento y PEs en periodos de 10-minutos.

Ingesta de alimento ICV y cambio de peso corporal. El cambio en la ingesta de alimento y peso corporal se evaluó para los compuestos seleccionados. Las ratas con cánulas intracerebroventriculares residentes (ratas ICV) se obtuvieron a partir de Hilltop Lab Animals, Inc. (Scottdale, PA). Los animales se alojaron individualmente en cajas colgantes convencionales de plexiglass y se mantuvieron en un ciclo de luz controlada de 12 horas de iluminación/12 horas de oscuridad. Se proveyó agua y alimento en polvo (LabDiet, 5P00 Prolab RMH 3000) o concentrado (Harlan Teklad 2018 18% Protein Rodent Diet) ad libitum. Por 1 semana antes del tratamiento, se registró la ingesta de alimento por 24 horas y el cambio en el peso corporal para evaluar una línea basal para el grupo durante el tratamiento con el vehículo. Las ratas se dosificaron ICV con el vehículo o con los compuestos

seleccionados (1-3 nmoles). Se determinaron los cambios en peso corporal y en ingesta de alimento para el periodo de 24 horas después de la dosificación. Los cambios en peso corporal y en ingesta de alimento para el periodo de 48 horas, y también en los mismos casos para 72 horas, después de la dosificación también se midieron para determinar el efecto reverso de los cambios en el peso corporal y en la ingesta de alimento a la línea basal.

Ingesta de alimento IV y cambio de peso corporal. El cambio en la ingesta de alimento y en el peso corporal se evaluó para los compuestos seleccionados. Las ratas macho Sprague-Dawley se obtuvieron a partir de Taconic (Germantown, NY). Los animales se alojaron individualmente en cajas colgantes convencionales de plexiglass y se mantuvieron en un ciclo de luz controlada de 12 horas de iluminación/12 horas de oscuridad. Se proveyeron agua y alimento en polvo (LabDiet, 5P00 Prolab RMH 3000) o concentrado (Harlan Teklad 2018 18% Protein Rodent Diet) ad libitum. Por 1 semana antes del tratamiento, se registró la ingesta de alimento por 24 horas y el cambio de peso corporal para evaluar una línea basal para el grupo durante el tratamiento con el vehículo. Las ratas se dosificaron IV con vehículo o con los compuestos seleccionados (0.5-3 mg/kg). Se determinaron los cambios en peso corporal y en ingesta de alimento para el periodo de 24 horas después de la dosificación. También se midieron los cambios en peso corporal y en ingesta de alimento para el periodo de 48 horas, y también en los mismos casos para 72 horas, después de la dosificación para determinar el efecto reverso de los cambios en el peso corporal y en la ingesta de alimento de regreso a la línea basal.

Secuencia de saciedad conductual. Las ratas macho Sprague-Dawley se mantuvieron en un programa restringido de 20 g de alimento en polvo/día. El alimento se presentó en el mismo tiempo durante el periodo de dosificación con iluminación ya sea con solución salina o con el compuesto

prueba 2 horas antes de la presentación del alimento y el inicio de la observación. Los tazones pre-pesados (que contenían 20 g de alimento) se presentaron y se observó la conducta de las ratas por 1 hora. Las observaciones conductuales se dividieron en 3 categorías: Alimentación, Actividad (incluye acicalamiento, bebida y olfateos/exploración), y Reposo (actividad disminuída y sueño). Se registró la cantidad de tiempo empleado en cada conducta. Se determinó la cantidad de la ingesta de alimento después del periodo de observación.

Evasión del gusto condicionado. Las ratas macho Sprague-Dawley se adaptaron a un periodo de bebida restringida de 30 minutos/día durante el periodo de iluminación y se proveyeron con croquetas concentradas ad libitum. En los animales de laboratorio, la administración de LICl condiciona una aversión al gusto de la sacarina novedosa y favorable (Seeley RJ, Blake K, Rushing PA, Benoit S, Eng J, Woods SC y D'Alessio D: The role of CNS glucagons-like peptide-1 (7-36) amide receptors in mediating the visceral illness effects of lithium chloride. J. Neurosci. 20 (4): 1616-1621, 2000). A los animales condicionados, se les administró una inyección de LiCl o del compuesto prueba inmediatamente después de la presentación inicial de una solución al 0.1% de sacarina. Dos días después, la solución de sacarina se presentó de nuevo y se determinó la ingesta de fluido. Una disminución en la bebida de la solución de sacarina sugiere el desarrollo de una aversión por gusto condicionado.

Determinación de masas y análisis de resonancia magnética nuclear. Los valores de masa se determinaron utilizando un dispositivo Waters MicroMass ZQ utilizando un modo positivo. Las determinaciones de masa se compararon con los valores calculados y se expresaron en la forma de peso de masa más uno (M+1 o M+H).

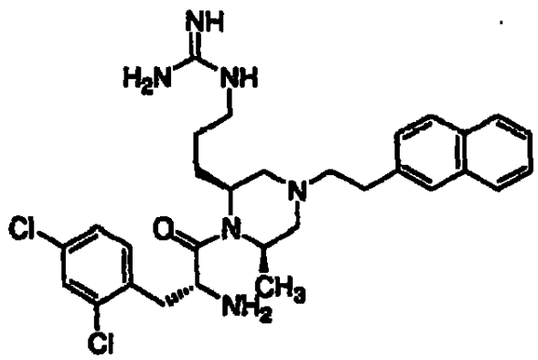
274

Los datos de RMN del protón se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro Bruker 300 MHz. Los espectros se obtuvieron después de la disolución de los compuestos en un solvente deuterado tal como cloroformo, DMSO, o metanol como sea apropiado.

EJEMPLO 1

N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 3 utilizando ácido 2- naftilacético como J-COOH, (S)-(+)-1-amino-2-propanol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-C(R_2)-COOH y Boc-D-2,4-dicloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 569.4 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14	32	95	36

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1309	366	95	727

En un ensayo de AMPc utilizando MC4-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 1 no exhibió actividad intrínseca.

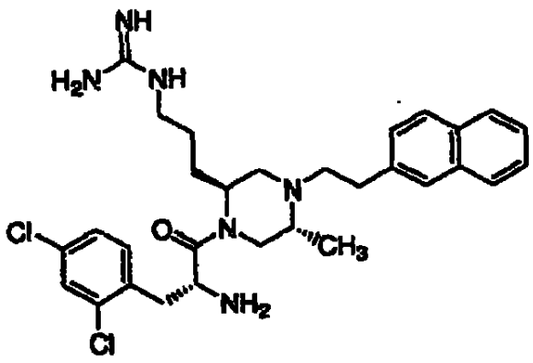
275

EJEMPL 2

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil]-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante los métodos de ambos esquemas 3 y 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, (R)-(-)-2-amino-1-propanol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-LArg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-C(R_2)-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$ y Boc-D-2,4-dicloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 569.3 (M+H).

276



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20	72	99	65

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1134	95	2	362

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un antagonista como a MC4-R.

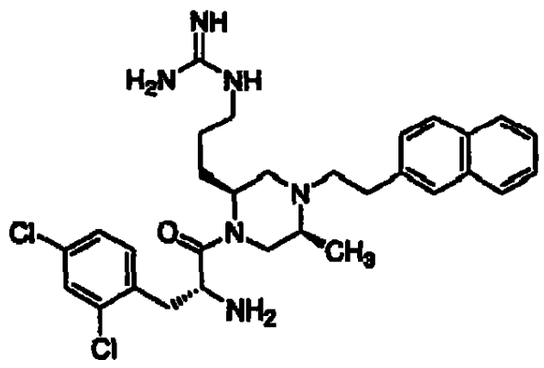
En estudios de alimentación ICV a niveles de dosis de 1 nmol, se observó un cambio a las 24 horas en la ingesta de alimento de 2.6 g, y un cambio en peso de -0.3 g.

277

EJEMPL 3

N-{3-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 3 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, (S)-(+)-2-amino-1-propanol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-LArg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-2,4-dicloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 569.3 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6	40	95	425

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
673	362	14	723

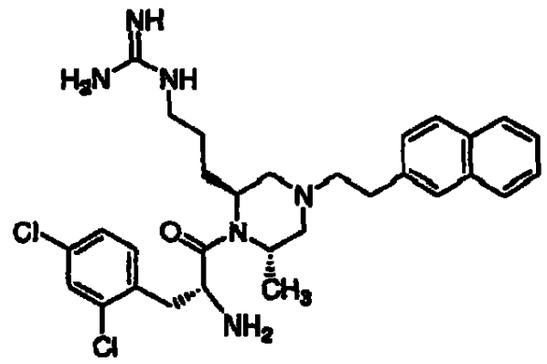
En un ensayo de AMPc utilizando MC4-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 3 no exhibió actividad intrínseca.

EJEMPLO 4

278.

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicl ro-fenil)-propionil]-6(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 3 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, (R)-(-)-1-amino-2-propanol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-LArg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-2,4-dicloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 569.0 (M+H).



Inhibición a 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3	47	97	64

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3185	551	21	602

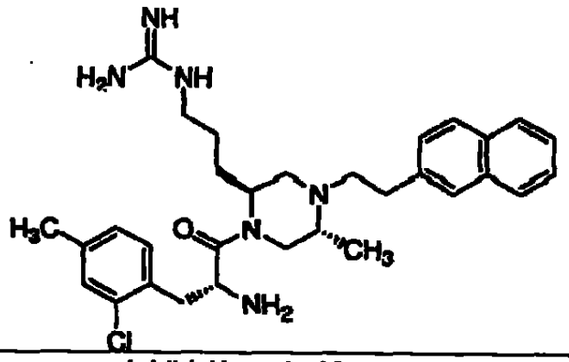
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 uM el compuesto del ejemplo 4 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R y MC5-R, y fue un agonista parcial a MC4-R.

EJEMPLO 5

279

N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cl ro-4-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante los métodos de ambos esquemas 3 y 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, (R)-(-)-2-amino-1-propanol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, D-Alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$ y Boc-D-2-cloro-4-metil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 549.0 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14	68	99	63

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
907	227	5	527

En un ensayo de AMPc utilizando MC4-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 5 no exhibió actividad intrínseca.

En los estudios de alimentación ICV a niveles de dosis de 1 nmol, se observó un cambio a las 24 horas en la ingesta de alimento de -1.6 g, y un cambio en peso de -3.9 g.

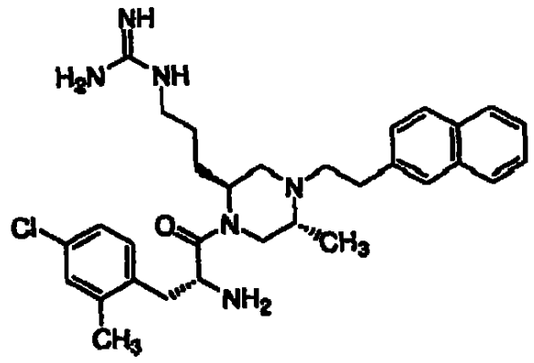
EJEMPLO 6

280.

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante los métodos de ambos esquemas 3 y 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, (R)-(-)-2-amino-1-propanol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-LArg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$ y Boc-D-4-cloro-2-metil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 549.0 (M+H).

281



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6	74	100	77

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1052	99	1	219

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como un MC4-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana IV e ICV en el modelo de rata a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg dado IV y a 0.01 a 10 nmoles dado ICV, no se observó respuesta de erección peniana.

En los estudios de alimentación ICV a niveles de dosis de 1 nmol, se observó un cambio a las 24 horas en la ingesta de alimento de -5.5 g.

Los estudios de alimentación se llevaron a cabo como se describió anteriormente ICV a un nivel de dosis de 1 nmol, IV a ambos niveles de dosis de 1 y 3 mg/Kg, e IP (intraperitoneal) a 3 mg/kg. Las ratas Sprague-Dawley (8 a 12 por grupo) se alimentaron con croquetas en polvo y agua ad libitum, y se dosificaron ICV, IV o IP con ya sea el vehículo o compuestos seleccionados con los siguientes resultados:

Diferencia en la ingesta de alimento contra vehículo, Gramos de alimento			
ICV 1 nmol	IV 1 mg/Kg	IV 3 mg/Kg	IP 3 mg/Kg
-5.3	0.4	-3.5	-0.7

En estudios de saciedad conductual, las ratas macho Sprague-Dawley se mantuvieron bajo un programa de alimentación restringido. Cuando el alimento estaba presente, las ratas mostraron una secuencia de actividad de alimentación seguida por un incremento en el tiempo empleado para reposo. El compuesto del ejemplo 6 administrado IV 2 horas antes de la presentación de alimento ocasionó una disminución en la ingesta de alimento y conducta de alimentación y un inicio más temprano en la conducta de reposo consistente con un efecto de saciedad (Halford JC, Wanninayake SC y Blundell JE: Behavioral satiety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. Pharmacol. Biochem. Behav. 61 (2): 159-168, 1998), como se muestra en la figura 4, mostrando la conducta comparada con la respuesta cuando se administró solución salina sin el fármaco, y la figura 5, mostrando la ingesta total de alimento en una hora en gramos. No se observó conducta anormal.

En los estudios condicionados de evasión de sabor, las ratas se condicionaron para asociar 0.1% de solución de sacarina con una dosis ya sea de cloruro de litio o el compuesto del ejemplo 6. Dos días después, se presentó de nuevo 0.1% de solución de sacarina. Una disminución en la toma de fluido sugiere el desarrollo de la aversión condicionada al sabor. Como se muestra en la figura 7, no existió una evasión condicionada al sabor asociada con el compuesto del ejemplo 5.

Se llevaron a cabo estudios de dosificación repetida en ratones C57BL/6 (n=10 por grupo), alojados en un ciclo de luz reversa (prendida a las 12 am apagada a las 12 pm), y se pesaron diariamente a las 11:00. El compuesto del ejemplo 6 se diluyó en la solución salina estéril, 0.6 mg/mL y se dosificó IP a 5 mL/kg a las 11:00 am. Para la dosificación BID, los fármacos se administraron a las 11:00 am y 4:30 pm. Los ratones se dosificaron con el

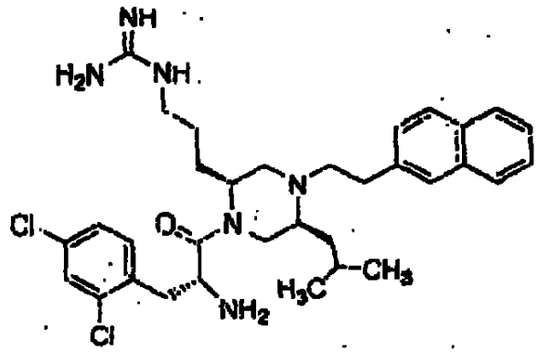
compuesto del ejemplo 6 (3 mg/kg) dos veces al día por los primeros 3 días y una vez al día para los siguientes 4 días. Como se muestra en la figura 8, la cual también incluye los datos sobre el compuesto del ejemplo 10, los ratones en fase de crecimiento a los que se les administró el compuesto del ejemplo 6 comenzaron incrementar su peso después del cese del tratamiento (después del día 7), pero mantuvieron consistentemente pesos promedio menores que los animales control que recibieron solución salina.

284

EJEMPLO 7

N- 3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 3 utilizando ácido 2- naftilacético como J-COOH, L-leucinol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-2,4-dicloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 611.1 (M+H).



Inhibición a 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4	16	95	26

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
5895	495	48	695

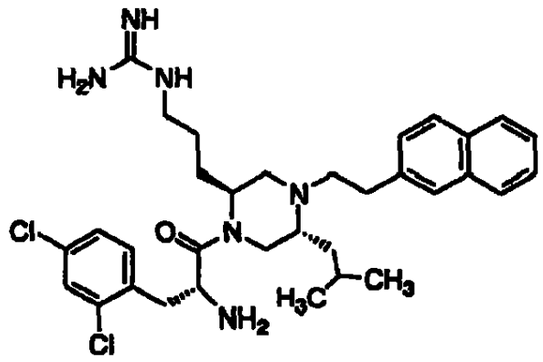
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 µM el compuesto del ejemplo 7 no exhibió actividad intrínseca a MC4-R, y fue un agonista parcial a MC1-R y MC5R.

EJEMPLO 8

N- 3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

285.

El siguiente compuesto se sintetizó mediante los métodos de ambos esquemas 3 y 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-Leucinol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-leucine metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-2,4-dicloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 611.1 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21	64	99	75

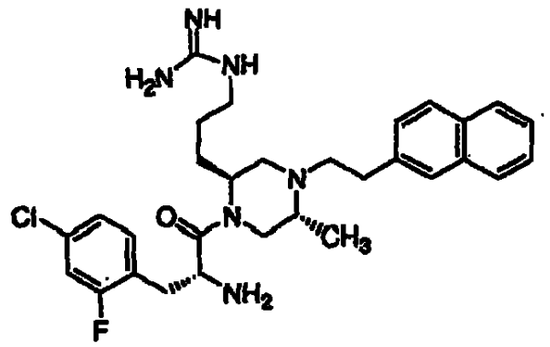
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1364	87	4	160

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 8 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R y MC4-R, y fue un agonista parcial a MC5R.

EJEMPLO 9

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 3 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alaninol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-4-cloro-2-fluoro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 552.9 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
57	82	99	59

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
109	186	6	204

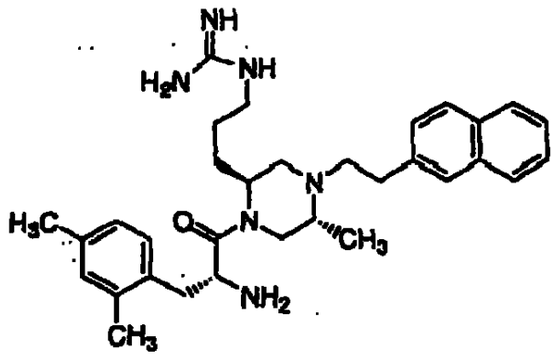
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 9 fue un agonista parcial a MC1-R y MC4-R y un agonista a MC5-R.

EJEMPLO 10

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2 naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante los métodos de ambos esquemas 3 y 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-

alaninol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-2,4-dimetil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 529.0 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9	62	100	59

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1223	157	11	717

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC4-R.

En el modelo de rata para experimentos de inducción de erección peniana IV y ICV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg dado IV y a 0.01 a 10 nmoles dado ICV, no se observó respuesta de erección peniana.

Los estudios de alimentación se llevaron a cabo como se describió anteriormente ICV a un nivel de dosis de 1 nmol, IV a ambos niveles de dosis de 1 y 3 mg/Kg, e IP (intraperitoneal) a 3 mg/kg. Las ratas macho Sprague-Dawley (8 a 12 por grupo) se alimentaron con croqueta en polvo y agua ad libitum, y se dosificaron ICV, IV o IP con cualquier vehículo o compuestos seleccionados con los siguientes resultados:

Diferencia en la ingesta de alimento contra vehículo, Gramos de alimento			
ICV 1 nmol	IV 1 mg/Kg	IV 3 mg/Kg	IP 3 mg/Kg
-4.9	0.9	-6.0	-3.7

En estudios de saciedad conductual como en el ejemplo 6, el compuesto del ejemplo 10 administrado IV 2 horas antes de la presentación de alimento ocasionó una disminución en la ingesta de alimento y conducta de alimentación y un inicio más temprano en la conducta de reposo consistente con un efecto de saciedad, como se muestra en la figura 2, mostrando la conducta comparada con la respuesta cuando se administró solución salina sin el fármaco, y la figura 3, mostrando la ingesta total de alimento en una hora en gramos. No se observó conducta anormal.

En los estudios condicionados de evasión de sabor, ratas o fueron condicionadas para que asociaran una solución de 0.1% de sacarina con una dosis ya sea de cloruro de litio o del compuesto del ejemplo 10. Dos días después, se presentó de nuevo una dosis de 0.1% de sacarina. Una disminución en la ingesta de fluido sugirió el desarrollo de una aversión condicionada al sabor. Como se muestra en la figura 6, no hubo una evasión condicionada al sabor asociada con el compuesto del ejemplo 10.

Se llevaron a cabo estudios de dosis repetidas en ratones C57BL/6 (n=10 por grupo), alojados en un ciclo de luz reversa (encendida a las 12 am apagada a las 12 pm), y se pesaron diariamente a las 11:00. El compuesto del ejemplo 6 se diluyó en solución salina estéril, 0.6 mg/mL y se dosificó IP a 5 mL/kg a las 11:00 am. Los ratones se dosificaron con el compuesto del ejemplo 10 (3 mg/kg) una vez por día por 7 días. Como se muestra en la figura 8, la cual también incluye los datos en el compuesto del ejemplo 6, los ratones en fase de crecimiento a los que se les administró el compuesto del ejemplo 10 tuvieron una disminución significativa en el peso corporal durante los 7 días iniciales, con un incremento gradual en el peso corporal, pero consistentemente por debajo de los animales control, para el periodo de dos semanas después del cese de la administración del compuesto del ejemplo 10.

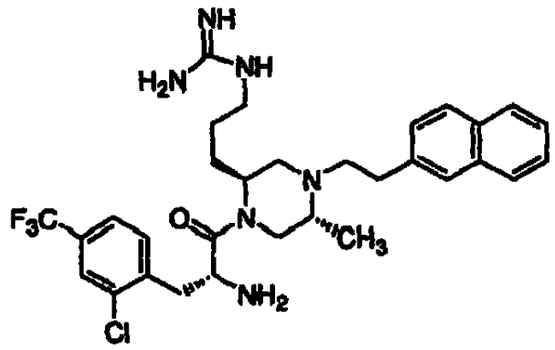
290

EJEMPLO 11

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 3 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alaninol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-2-cloro-4-trifluorometil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 549.0 (M+H).

291



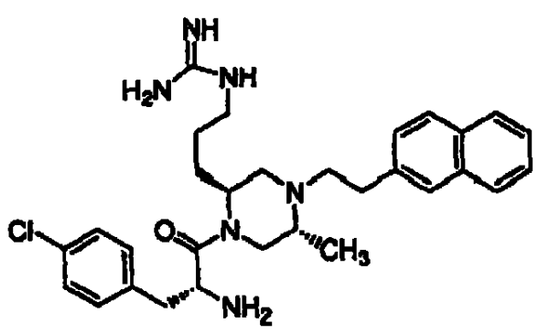
Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	48	98	52
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6356	468	13	574

En un ensayo de AMPc utilizando MC4-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 11 no exhibió actividad intrínseca.

EJEMPLO 12

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante ambos métodos de ambos esquemas 3 y 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, Fmoc-L-Arg(Boc)$_2$-OH como Prt-NH-CH(R_2)-COOH, y Boc-D-4-cloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 534.9 (M+H).



292

Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
64	70	97	61

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
94	160	11	551

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC1-R, MC4-R y MC5-R.

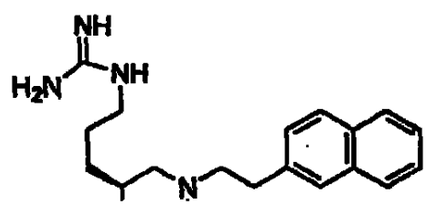
En los estudios de alimentación ICV a niveles de dosis de 1 nmol, se observó un cambio a las 24 horas en la ingesta de alimento de -3.9 g, y se observó un cambio en peso de -3.9 g. En los estudios de alimentación IV a un nivel de dosis de 3 mg/Kg, se observó un cambio a las 24 horas en la ingesta de alimento de -9.6, y se observó un cambio en el peso de -6. 6 g.

En un modelo de rata para experimentos de inducción de erección peniana IV e IGV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 pg/Kg dado IV y a 0.01 a 10 nmole dado ICV, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 13

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-3,4-dicloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 569.3 (M+H).



293

Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12	37	96	32

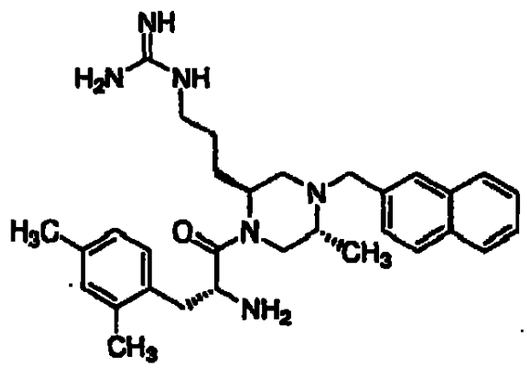
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
628	345	25	814

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 13 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R, y fue un agonista parcial a MC4-R y MC5-R.

EJEMPLO 14

N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-metil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftóico como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2,4-dimetil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 515.4 (M+H).



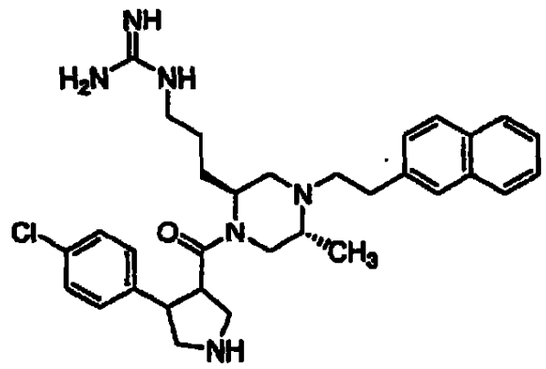
Inhibición a 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40	19	66	33

295.

EJEMPL 15

N-[3-[1-[4-(4-Cloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil]-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_4)-$COOCH_3$, y ácido 1-Boc-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 561.4 (M+H).



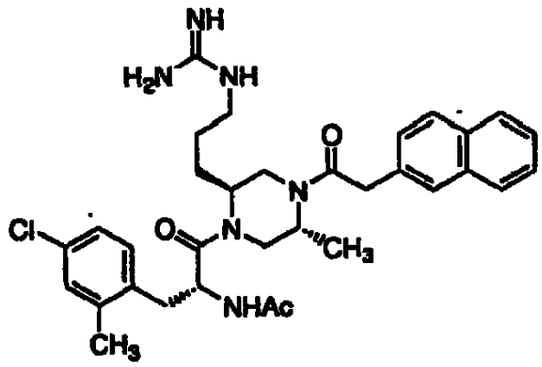
Inhibición a 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	39	46	73

296

EJEMPL 16

N-[1(R)-(4-cloro-2-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7, en el cual el compuesto del ejemplo 45 se trató mediante el método del ejemplo 36 para introducir un grupo acetilo en el grupo amino del residuo D-4-cloro-2-metil-Phe. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 605.3 (M+H).



Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1388	136	5	234

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 16 no exhibió actividad intrínseca a MC3-R, y fue un agonista parcial a MC1-R, MC4-R y MC5-R.

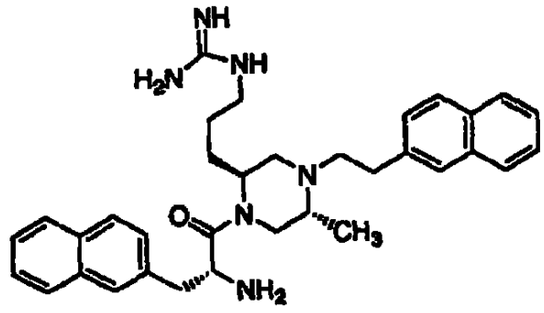
En los experimentos de inducción de erección peniana en el modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 17

297

N-{3-(1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propi nil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal- OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 551.7 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
35	83	98	76

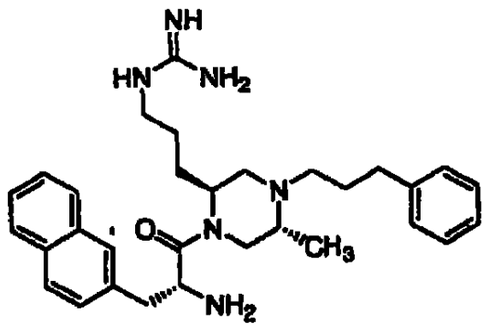
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
207	137	6	258

EJEMPLO 18

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(3-fenilo-propil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando hidrocinnamaldehído como J-aldehído, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 515.4 (M+H).

298



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	24	69	25

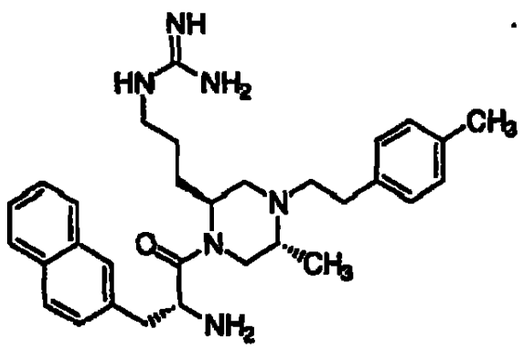
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
670	2652	489	650

En los experimentos de inducción de erección peniana en el modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 19

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-p-tolil-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando 4-metilfenilacetaldehído como J-aldehído, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y BocD-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 515.4 (M+H).



299

Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
32	61	95	65

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
137	164	29	448

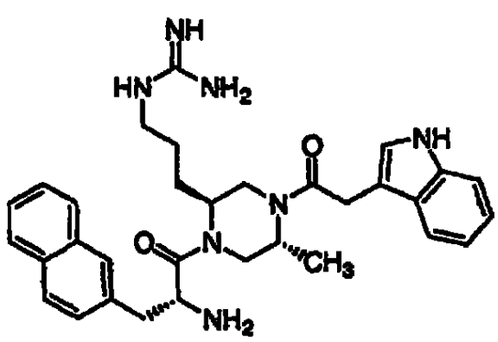
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 19 no exhibió actividad intrínseca a MC3-R, y fue un agonista parcial a MC1- R, MC4-R y MC5-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana en modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 20

N-[3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-acetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando ácido indol-3-acético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_6)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como QCOOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 554.4 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20	35	90	6

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
315	1822	35	1527

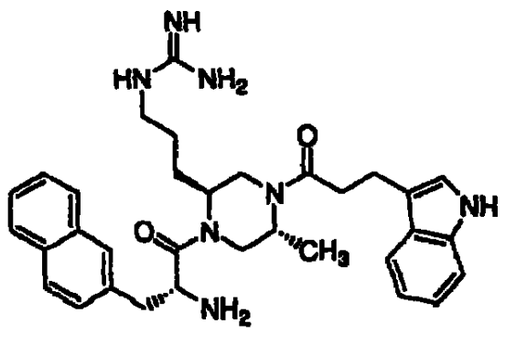
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 20 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R y MC3-R, y fue un agonista parcial a MC4-R y MC5-R.

Los experimentos de inducción de erección peniana en el modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 21

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-propionil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando ácido indol-3-propiónico como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 568.5 (M+H).



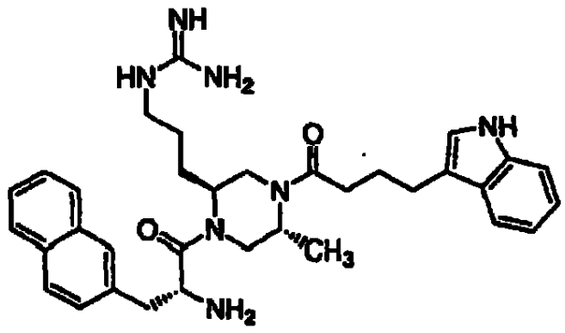
Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14	34	74	6

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
123	1726	323	678

EJEMPLO 22

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-butiril)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando ácido indol-3-butírico como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como QCOOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 582.6 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	32	88	62

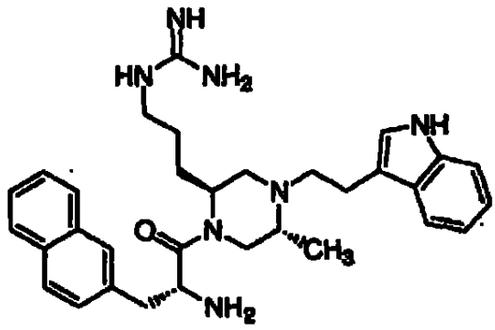
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1203	657	90	277

Los experimentos de inducción de erección peniana en el modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 µg/Kg dado IV, el compuesto del ejemplo 22 indujo 0.5 a 0.8 erecciones penianas medias por rata; en la administración ICV de dosis de 0.01 a 10 nmoles, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 23

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando indol-3-acetaldehído como J-aldehído, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 540.5 (M+H).



Inhibición a 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2	27	93	51

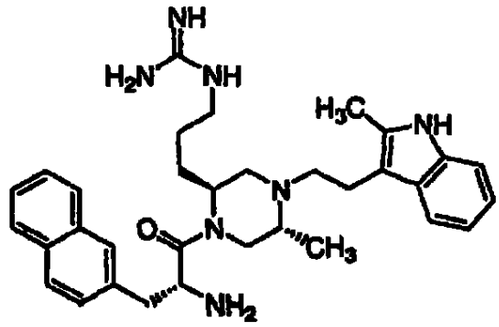
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
257	2122	37	808

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 23 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R, MC3-R y MC5-R, y fue un agonista parcial a MC4-R.

EJEMPLO 24

N-(3-(1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il)-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando 2-metilindol-3-acetaldehído como J-aldehído, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 544.5 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
73	57	95	76
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
148	451	26	293

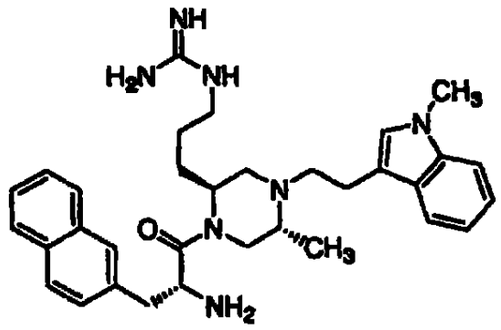
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 24 que no exhibió actividad intrínseca a MC3-R, fue un agonista parcial a MC1-R, y fue un agonista a MC4-R y MC5-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana en modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 µg/Kg dado IV, el compuesto del ejemplo 24 indujo 0.5 erecciones penianas medias por rata; en la administración ICV de dosis de 0.01 a 10 nmoles, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 25

N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando 1-metil-indol-3-acetaldehído como J-aldehído, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 554.7(M+H).

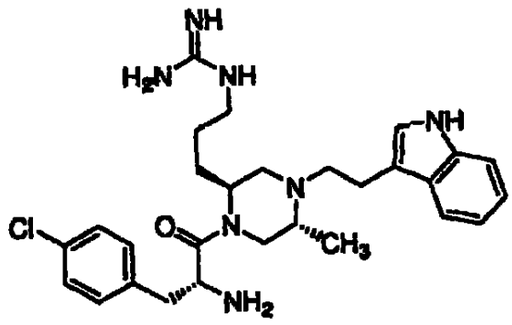


Inhibición a 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
19	20	74	41
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2024	769	93	1205

EJEMPLO 26

N-[3-[1-[2(R)-Amino-(4-cloro-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il)-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido indol-3-acético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-4-cloro-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 524.5 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
80	60	96	65

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
138	301	8	360

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 26 que no exhibió actividad intrínseca a MC3-R, fue un agonista parcial a MC1-R y MC5-R, y un agonista a MC4-R.

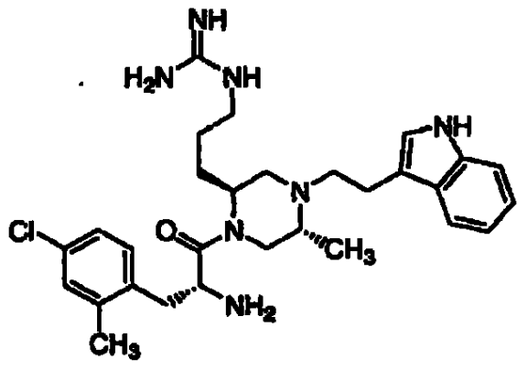
En ratas los estudios de alimentación ICV a niveles de dosis de 1 nmol, se observó un cambio a las 24 horas en la ingesta de alimento de -6.0 g, y un cambio en peso de -8.8 g.

En los experimentos de inducción de erección peniana en modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 µg/Kg, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 27

N-(3-[1-(2(R)-Amino-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il)-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido indol-3-acético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-4-cloro-2-metil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 538.6 (M+H).



Inhibición a 1 µM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40	74	98	75
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1730	177	5	360

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 µM el compuesto del ejemplo 27 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R y MC3-R, y fue un agonista parcial a MC4-R y MC5-R.

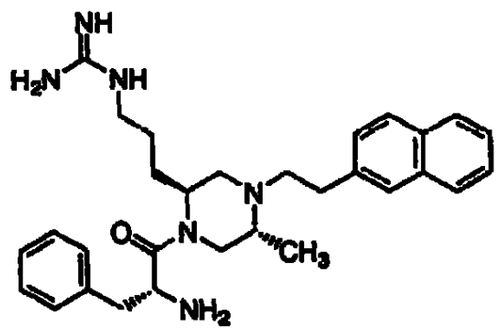
En los estudios de alimentación ICV a niveles de dosis de 1 nmol, se observó un cambio a las 24 horas en la ingesta de alimento de -3.9 g, y se observó un cambio en peso de -4.8 g.

En modelo de rata los experimentos de erección peniana IV y ICV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg dada IV y de 0.01 a 10 nmoles dada ICV, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 28

N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante los métodos del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 500.9 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
78	30	86	24

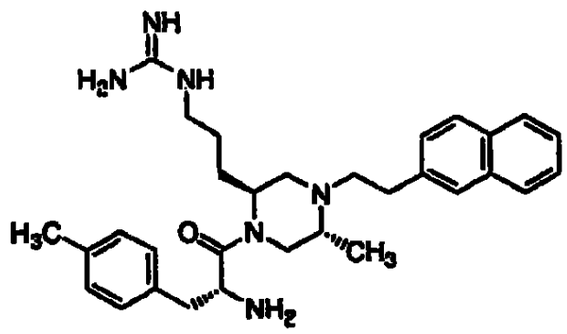
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
26	915	119	2141

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC4-R y MC5-R.

EJEMPLO 29

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metil-fenil)-propionil]-S(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-4-metil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 515.5 (M+H).



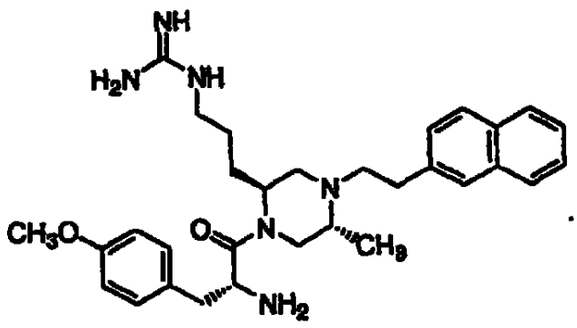
Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
50	15	85	33

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
59	503	108	884

EJEMPLO 30

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-4-metoxil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 534.1 (M+H).



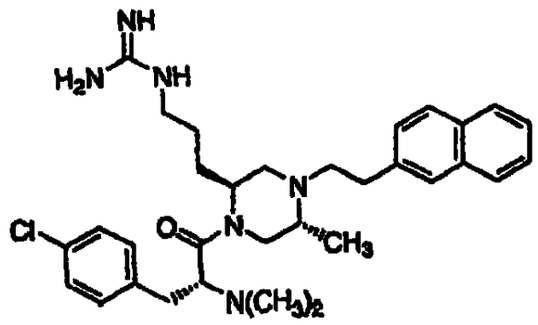
Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
29	0	61	0

EJEMPLO 31

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dimetilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Fmoc-D-4-cloro-Phe-OH como Q-COOH. Los grupos metilo en el grupo amino de D-4-cloro-Phe-OH se unieron mediante una reacción de aminación reductora con formaldehído bajo las condiciones descritas para la síntesis de 5-3. Este se evaluó como se

describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 563.2 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
55	67	97	38

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
161	174	7	1019

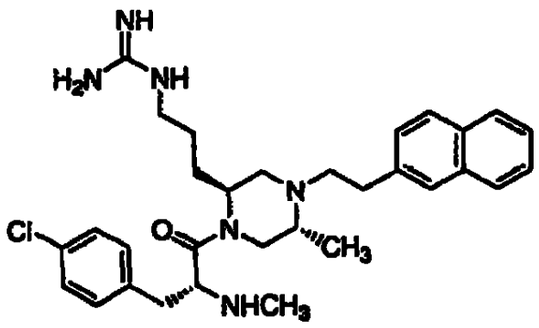
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 31 que no exhibió actividad intrínseca a MC3-R, fue un agonista parcial a MC1-R y MC4-R, y un agonista a MC5-R.

EJEMPLO 32

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-metilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Fmoc-D-4cloro-Phe-OH como Q-COOH. El grupo metilo en el grupo amino de D-4-cloro-Phe-OH se unió mediante una reacción de aminación reductora con formaldehído bajo las condiciones

descritas en la síntesis de 3-4. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 549.3 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
83	59	98	22

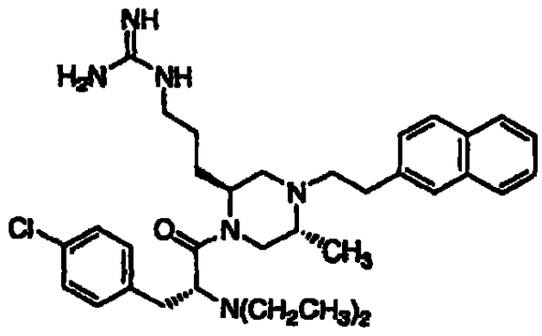
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
78	212	8	863

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC3-R y MC4-R, y un agonista como a MC1-R y MC5-R.

EJEMPLO 33

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dietilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Fmoc-D-4-cloro-Phe-OH como Q-COOH. Los grupos etilo en el grupo amino de D-4-cloro-Phe-OH se unieron mediante una reacción de aminación reductora con acetaldehído bajo la condición descrita en la síntesis de 3-4. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 591.3 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
46	29	93	42

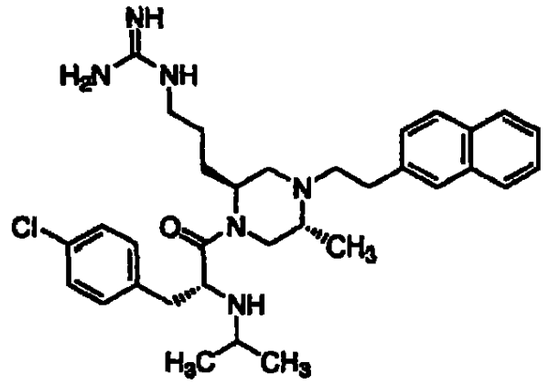
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
350	395	20	460

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC1-R, MC3-R y MC4-R, y un agonista como a MC5-R.

EJEMPLO 34

N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-isopropilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Fmoc-D-4-cloro-Phe-OH como Q-COOH. El grupo iso-propilo en el grupo amina del D-4-cloro-Phe-OH se unió mediante reacción de aminación reductora con acetona bajo la condición descrita en la síntesis de 3-4. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 577.0 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
83	71	98	61

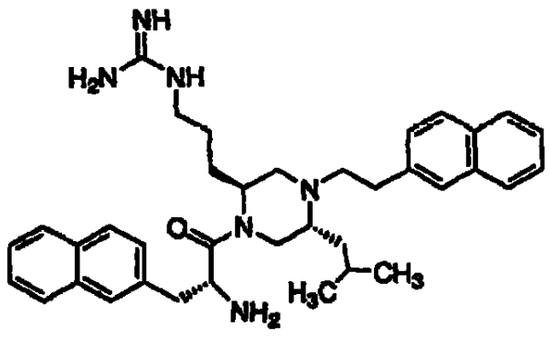
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12	92	225	47

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC3-R, y un agonista como a MC1-R, MC4-R y MC5-R.

EJEMPLO 35

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-leucinol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-leucine metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 593.8 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6	31	89	48

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1005	331	3	306

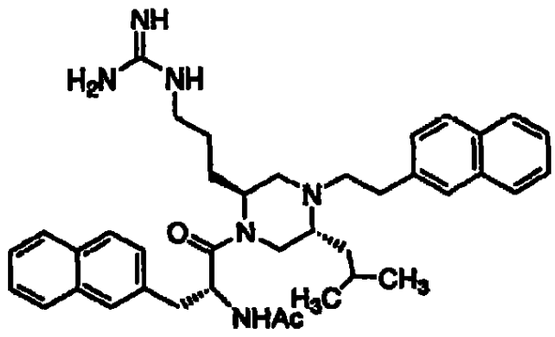
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R; MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 35 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R, MC3-R y MC4-R, y fue un agonista parcial a MC5-R.

EJEMPLO 36

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida

315

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-leucinol como NH_2-CH(R_5)-CH(R_4)-OH, D-leucine metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH como se describe en el ejemplo 35. Un grupo acetilo se unió al grupo amino de D-2-Nal mediante reacción del compuesto del ejemplo 35 con Ac-OSu en DMF. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 635.9 (M+H).



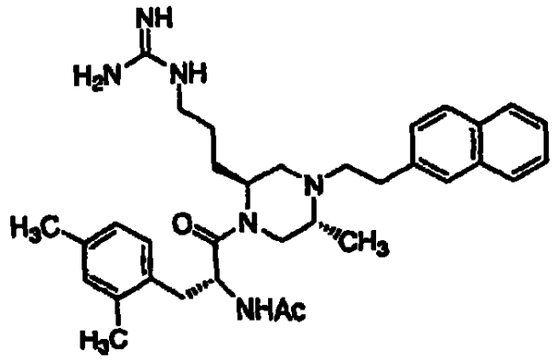
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4616	474	6	378

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 µM el compuesto del ejemplo 36 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R, MC3-R y MC4-R, y fue un agonista parcial a MC5-R.

EJEMPLO 37

N-1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-acetamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alaninol como NH_2-CH(R_5)-CH(R4)-OH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5-$COOCH_3$, y Boc-D-2,4-dimetil-Phe-OH como Q-COOH. Un grupo acetil se unió al grupo amino del residuo de D-2,4-dimetil-Phe mediante el método descrito en el ejemplo 36. Fue y se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 571.9 (M+H).



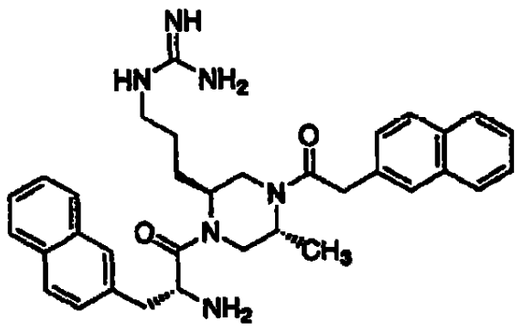
Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
568	74	1	43

En un ensayo de AMPc utilizando MC4-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 37 no exhibió actividad intrínseca.

EJEMPLO 38

N-[3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 565.4 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
43	40	89	50

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
227	596	19	548

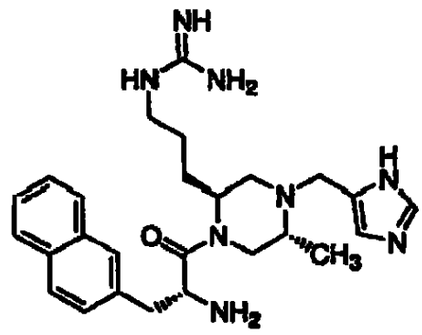
En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC3-R, y un agonista como a MC1-R, MC4-R y MC5-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana en modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 39

N-[3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil]-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando 4(5)-imidazol carboxialdehído como J-aldehído, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 477.2 (M+H).



Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
>1000	>1000	>1000	>1000

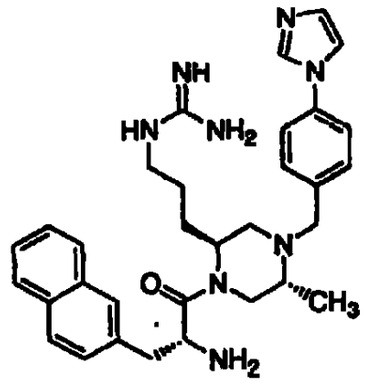
En los experimentos de inducción de erección peniana en modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 µg/Kg, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 40

N-3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(4-imidazol-1-il-bencil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil]-guanidina

319

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído como J-aldehído, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 553.2 (M+H).

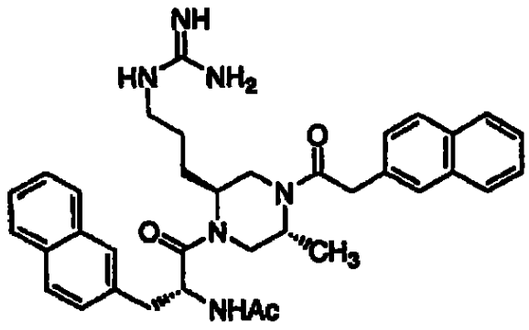


Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
>1000	>1000	>1000	>1000

EJEMPL 41

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6. El compuesto del ejemplo 38 se trató mediante el método del ejemplo 36 para introducir un grupo acetilo en el grupo amino del residuo de D-2-Nal. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 607.7 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
51	38	97	44

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
625	754	8	891

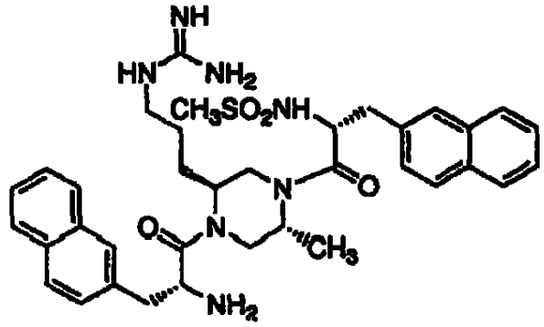
En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC4-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana IV e ICV en el modelo de rata a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg dado IV y de 0.01 a 10 nmoles dado ICV, se observó 1 erección peniana media por rata en la administración IV, y no se observó respuesta de erección peniana en la administración ICV.

EJEMPLO 42

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-metansulfonamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando Fmoc-D-2-Nal-OH como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como QCOOH. La porción J-COOH se modificó adicionalmente mediante la remoción del grupo Fmoc y se hizo reaccionar con cloruro de metansulfonilo para formar una porción sulfonamida. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 672.4 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
55	77	100	66

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
97	205	7	151

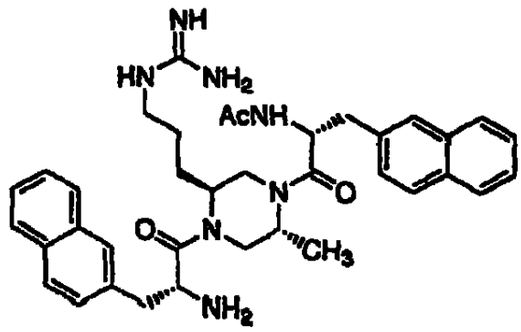
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM del compuesto del ejemplo 42 no exhibió actividad intrínseca a MC3-R, fue un agonista parcial a MC1-R, y un agonista a MC4-R y MC5-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana en el modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 43

N-[2-[4-[2(R)-Amino-3-naftalen-2-ilo-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil)-acetamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando Fmoc-D-2-Nal- OH como J-COOH, D-alanina metil éster como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH. La porción J-COOH se modificó adicionalmente mediante la remoción del grupo Fmoc y haciendo reaccionar con anhídrido acético para formar una porción acetamida. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 636.3 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
27	69	95	61

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
430	157	11	291

En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 μM el compuesto del ejemplo 43 no exhibió

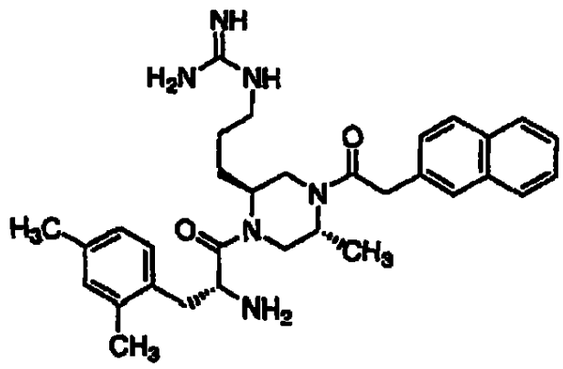
actividad intrínseca a MC3-R, fue un agonista parcial a MC1-R y fue un agonista a MC4-R y MC5-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana en modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 44

N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, L-Orn(Boc)metil éster como NH_2-CH(R_2)-$COOCH_3$, y Boc-D-2,4-dimetil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 543.4 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0	25	86	7

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
431	526	6	1536

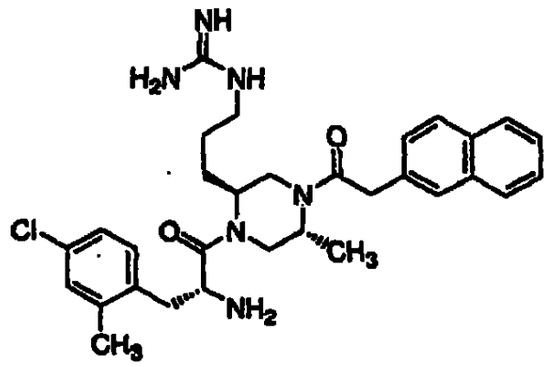
En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC1-R, MC3-R y MC5-R, y un agonista como a MC4-R.

En los experimentos de inducción de erección peniana en el modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 μg/Kg, se observó una media de 0.5 a 0.7 erecciones penianas por rata.

EJEMPLO 45

N-{3-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH, L-Orn(Boc)metil éster como NH_2-CH(R_2)-$COOCH_3$, y Boc-D-4-cloro-2-metil-Phe-OH como Q-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 543.4 (M+H).



Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3	34	96	38

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
462	398	3	774

En un ensayo de AMPc para la determinación del estado agonista/antagonista, se determinó entonces que el compuesto fue un agonista parcial como a MC1-R y MC3-R, y un agonista como a MC4-R y MC5-R.

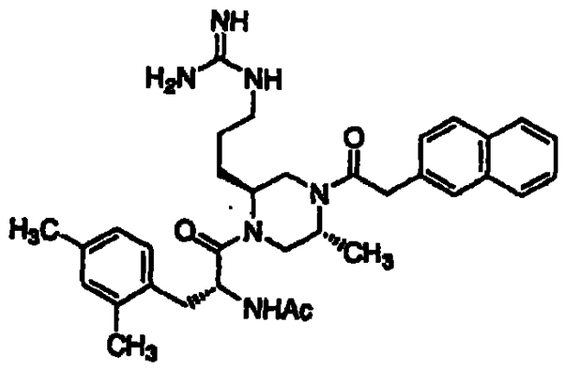
326.

En los experimentos de inducción de erección peniana en el modelo de rata IV a dosis en el intervalo de 0.3 a 30 µg/Kg, se observaron de 0.5 a 0.7 erecciones penianas medias por rata.

EJEMPLO 46

N-[1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-acetamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7. El compuesto del ejemplo 44 se trató con el método del ejemplo 36 para introducir un grupo acetilo en el grupo amino de D-2,4-dimetil-Phe. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 585.4 (M+H).



Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1883	232	11	250

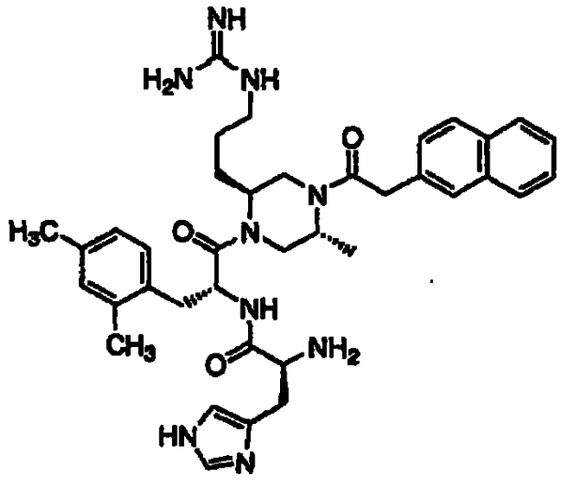
En un ensayo de AMPc utilizando MC1-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R, a concentraciones de 1 µM el compuesto del ejemplo 46 no exhibió actividad intrínseca a MC1-R, MC3-R y MC5-R, y fue un agonista parcial a MC4-R.

En experimentos de inducción de erección peniana en modelo de rata a dosis con intervalo de 0.3 a 30 µg/Kg, no se observó respuesta de erección peniana.

EJEMPLO 47

2(S)-Amino-N- 1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-3-(1H- imidazol-4-il)-propionamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7, en donde después de la introducción del derivado de 2,4 dimetil-Phe al compuesto, se unió un derivado His en el N-terminal mediante métodos similares a aquellos descritos para la conversión de 5-7 a 5-8. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 680.3 (M+H).

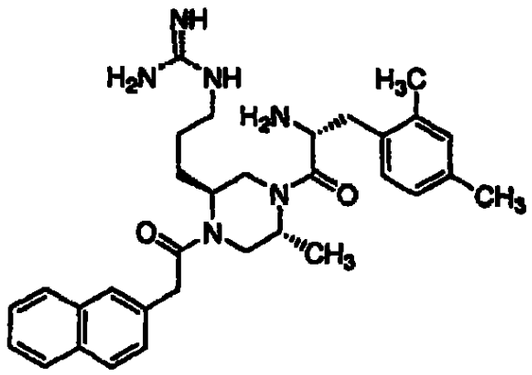


Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
93	72	97	50

EJEMPLO 48

N-[3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-3(S)-il]-propil)-guanidina

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido 2-naftilacético como Q-COOH, L-Orn(Boc)metil éster como NH_2-CH(R_2)-$COOCH_3$, y Boc-D-2,4-di-metil-Phe-OH como J-COOH. Este se evaluó como se describió anteriormente con los resultados mostrados. La masa se analizó como 543.2 (M+H).

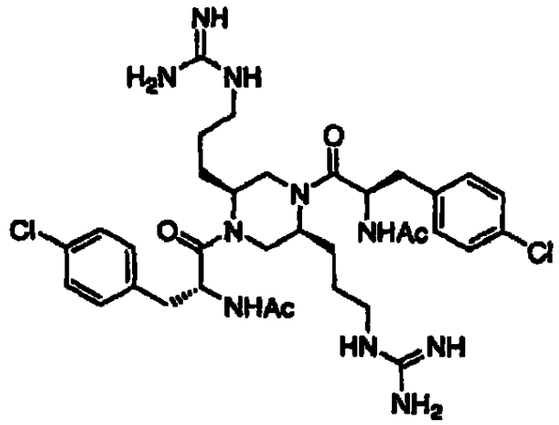


Inhibición a 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12	26	26	72

EJEMPLO 49

N-[2-[4-[2(R)-Acetilamino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propil)-piperazin-1-il]-1(R)-(4-cloro-bencil)-2-oxo-etil]-acetamida

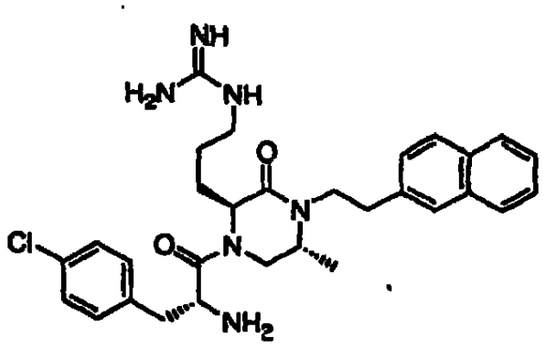
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 9 utilizando D-4-Cl-Phe como Q-COOH, y un grupo acetilo se unió al grupo amino de D-4-Cl-Phe mediante métodos convencionales, tal como reacción del compuesto con Ac-OSu en DMF.



EJEMPLO 50

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

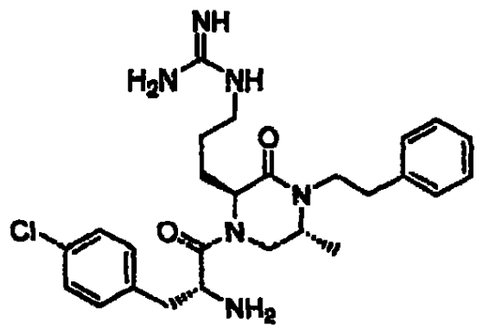
El compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 10 utilizando ácido 2-naftilacético como J-COOH que se hace reaccionar con un derivado de aminopropanol para obtener 10-1. D-4-Cl-Phe se emplea como Q-COOH.



EJEMPLO 51

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-3-oxo-4- fenetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina

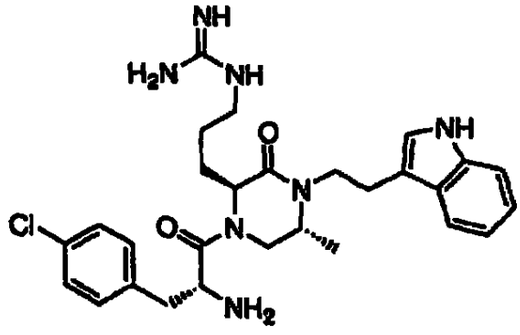
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del ejemplo 48 utilizando ácido fenilacético como J-COOH.



EJEMPLO 52

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-3-oxo-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina

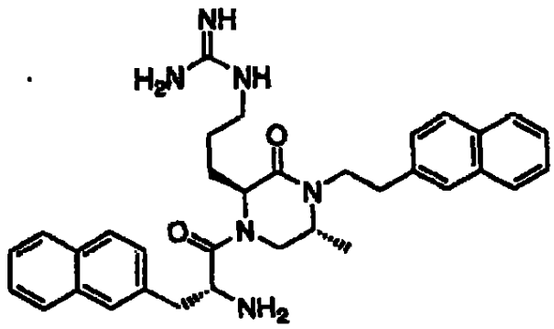
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del ejemplo 48 utilizando ácido 3-indolacético como J-COOH.



EJEMPLO 53

N-3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen- 2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

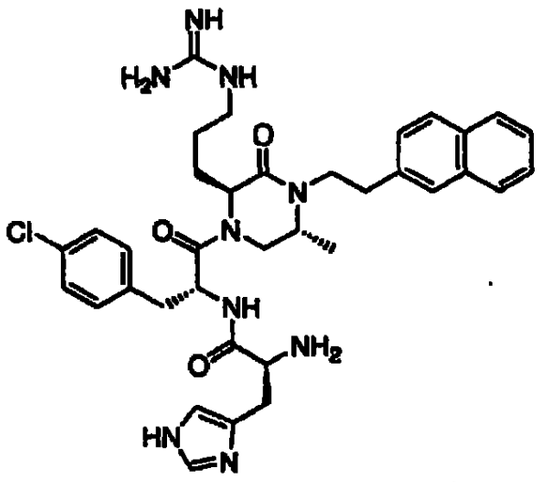
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del ejemplo 48 utilizando 2-Nal aminoácido como Q-COOH.



EJEMPLO 54

2(S)-Amino-N-[1(R)-(4-cloro-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida

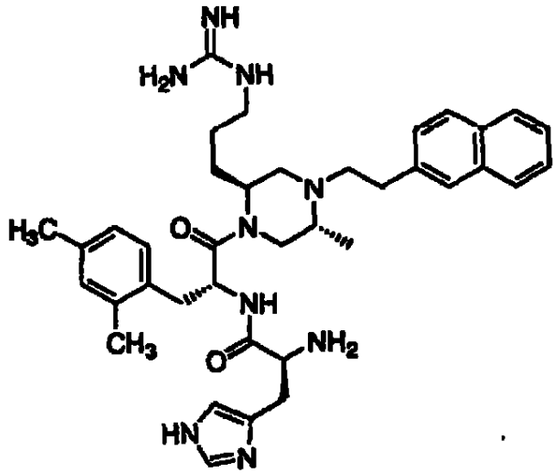
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del ejemplo 48 en donde después de la introducción de D-4-Cl-Phe al compuesto, se une un derivado His en el N-terminal mediante métodos similares a aquellos descritos para la conversión de 10-4 a 10-5.



EJEMPLO 55

2(S)-Amino-N-[1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-3-(1H-imidazol- 4-il)-propionamida

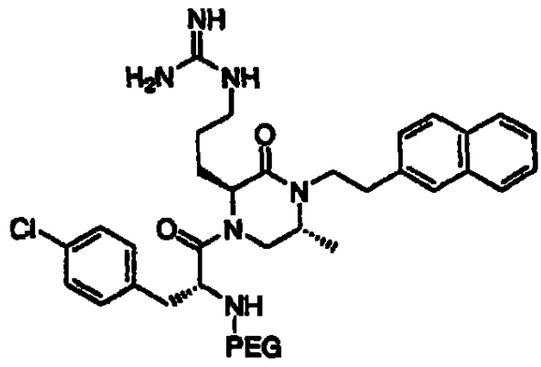
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 en donde después de la introducción de D-2,4 dimetil-Phe al compuesto, se une un derivado His al N-terminal mediante métodos similares a aquellos descritos para la conversión de 5-7 a 5-8.



EJEMPLO 56

N-3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

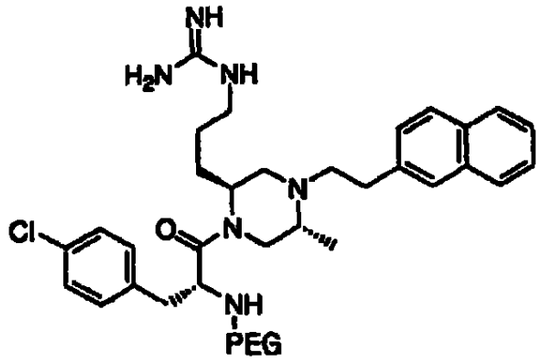
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del ejemplo 48 en donde después de la introducción de D-4-cloro-Phe al compuesto, se une un derivado de polietilenglicol (FW 100-10000) ácido carboxílico al N-terminal mediante métodos similares a aquellos descritos para la conversión de 10-4 a 10-5.



EJEMPLO 57

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-S(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

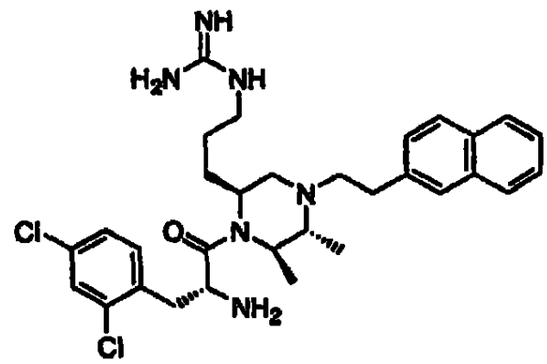
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5 en donde después de la introducción de D-4-cloro-Phe al compuesto, un derivado de polietilenglicol (FW 100-10000) ácido carboxílico se une al N-terminal mediante métodos similares a aquellos descritos para la conversión de 5-7 a 5-8.



EJEMPLO 58

N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R),6(R)-dimetil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

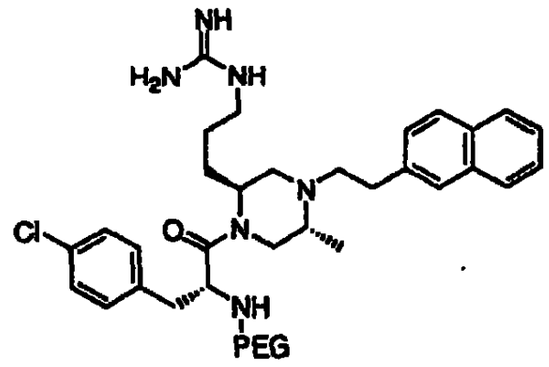
El siguiente compuesto se sintetiza mediante los métodos del esquema 3 y 4 en donde J-COOH es ácido 2-naftil acético y Q-COOH es D-2,4-dicloro-Phe.



EJEMPLO 59

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina

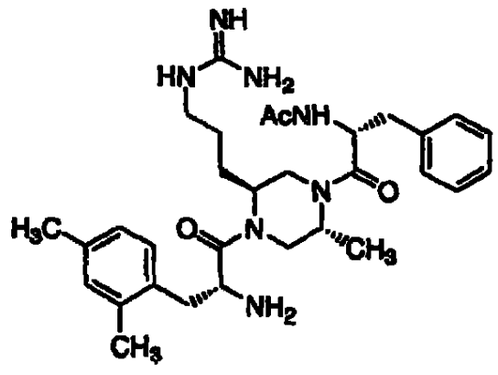
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 5, en donde después de la introducción de D-4-cloro-Phe al compuesto, un derivado del polietilenglicol (PM 100-10000) ácido carboxílico se une al N-terminal mediante métodos similares a aquellos descritos para la conversión de 5-7 a 5-8.



EJEMPLO 60

N-[2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-bencil-2-oxo-etil)-acetamida

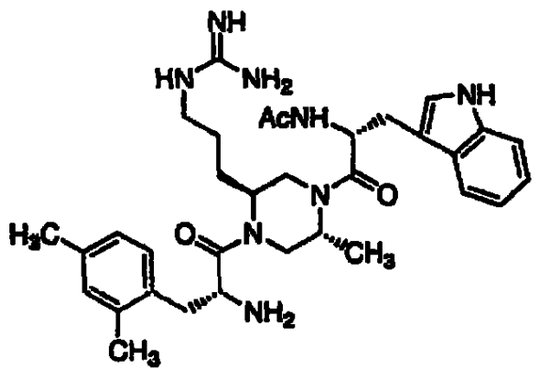
El siguiente compuesto se sintetiza mediante el método del esquema 6 utilizando Fmoc-D-Phe-OH como J-COOH, metil éster D-alanina como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2,4-dimetil-Phe-OH como Q-COOH. La porción J-COOH se modifica adicionalmente mediante la remoción del grupo Fmoc y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar una porción acetamida.



EJEMPLO 61

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2, 4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-metil)-2-oxo-etil]-acetamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando Fmoc-D-Trp(Boc)-OH como J-COOH, metil éster D-alanina como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y Boc-D-2,4-dimetil-Phe-OH como Q-COOH. La porción J-COOH se modifica adicionalmente mediante la remoción del grupo Fmoc y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar una porción acetamida.

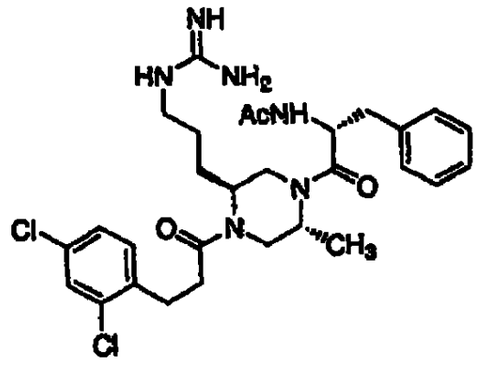


EJEMPLO 62

N-{1(R)-Bencil-2-[4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-acetamida

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 6 utilizando Fmoc-D-Phe-OH como J-COOH, metil éster D-alanina como NH_2-CH(R_5)-$COOCH_3$, y ácido 3-(2,4-diclorofenil)-propiónico como Q-

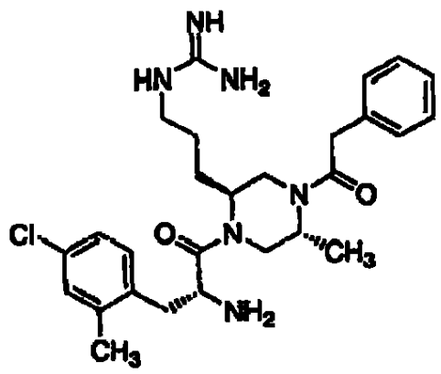
COOH. La porción J-COOH se modifica adicionalmente mediante la remoción del grupo Fmoc y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar una porción acetamida.



EJEMPLO 63

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-feniloacetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina

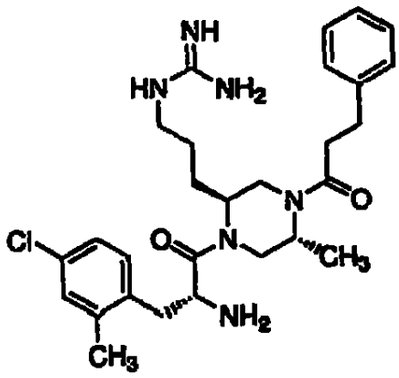
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido fenilacético como J-COOH, y Boc-D-4-cloro-2-metil-Phe-OH como Q-COOH.



EJEMPLO 64

N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(3-fenil-propionil)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina

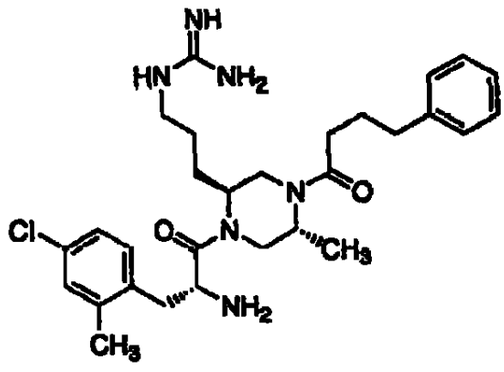
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido 3-fenilpropiónico como J-COOH, y Boc-D-4-cloro-2-metil-Phe-OH como Q-COOH.



EJEMPLO 65

N-(3-1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(4-fenil-butiril)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina

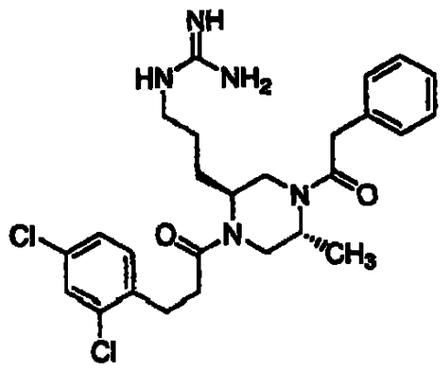
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido 4-fenilbutírico como J-COOH, y Boc-D-4-cloro-2-metil-Phe-OH como Q-COOH.



EJEMPLO 66

N-(3-1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-fenilacetil-piperazin-2(S)-il)-propil)-guanidina

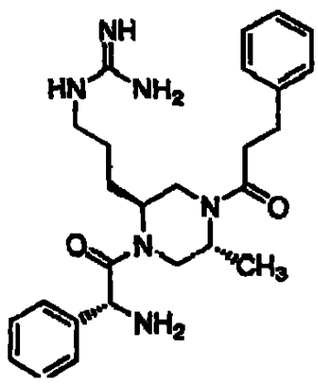
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido fenilacético como J-COOH y ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico como Q-COOH.



EJEMPLO 67

N-(3-[1-(2(R)-Amino-2-fenil-acetil)-5(R)-metil-4-(3-fenil-propionil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

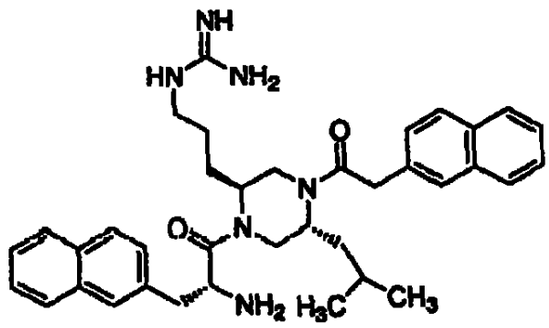
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido 3-fenilpropiónico como J-COOH y Boc-D-feniloglicina como Q-COOH.



EJEMPLO 68

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-isobutil-4-(2- naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil)-guanidina

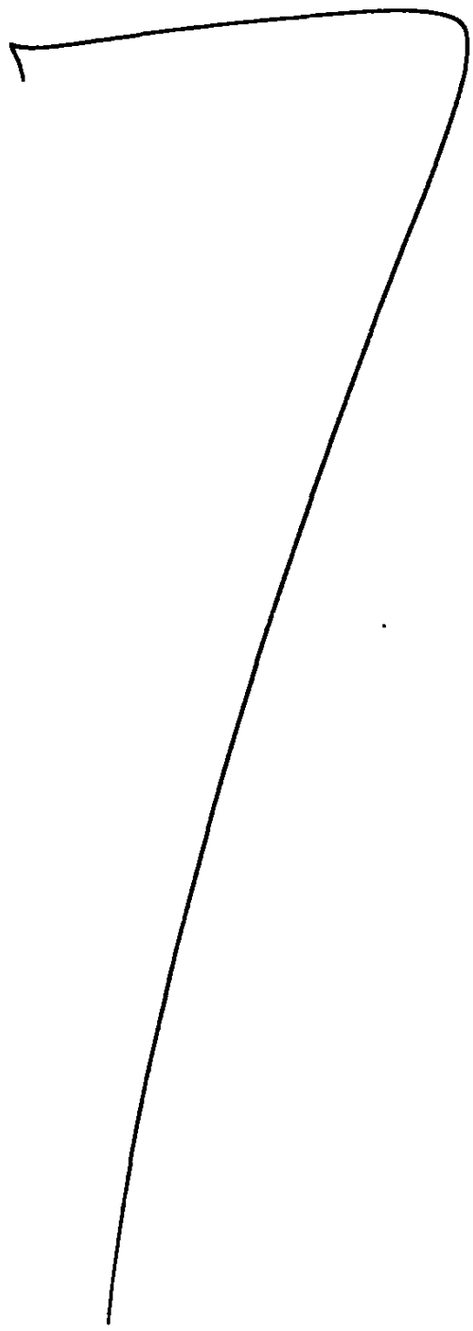
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el método del esquema 7 utilizando ácido 2-Naftilacético como J-COOH, Fmoc-D-Leucina como Fmoc-NH-CH(R_5)-OH y Boc-D-2-Nal-OH como Q-COOH.



Los ejemplos precedentes se pueden repetir con éxito similar mediante la sustitución de los reactivos y/o condiciones de operación genéricamente o específicamente descritas de esta invención para aquellas utilizados en los ejemplos precedentes.

Aunque la invención se ha descrito en detalle con referencia particular a estas modalidades preferidas, otras modalidades pueden lograr los mismos resultados. Las variaciones y modificaciones de la presente invención serán evidentes a aquellos expertos en la técnica y se pretende que se abarquen en las reivindicaciones anexas todas dichas modificaciones y equivalentes. Las descripciones totales de todas las referencias, solicitudes,

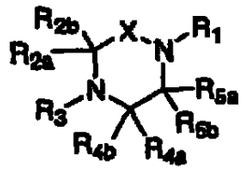
patentes, y publicaciones anteriormente citadas se incorporan en la presente invención como referencias.



NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula de estructura 1:



I

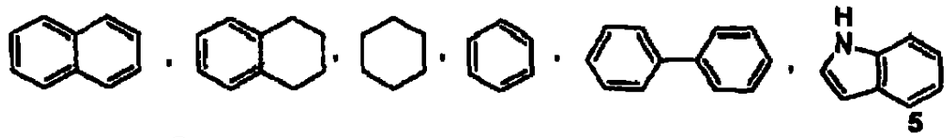
o un enantiómero, estereoisómero o diaestereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH_2, C=O o C=S; R_1 es $-L_1$-J; Uno de R_{2a} y R_{2b} es $-L_2$-W y el remanente de R_{2a} y R_{2b} es hidrógeno; R_3 es $-L_3$-Q; L_1 es un enlace o una unidad enlazadora que comprende de uno a ocho átomos en la estructura base seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno; J es una estructura en anillo seleccionada a partir del grupo que consiste de anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos, anillos carbocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, grupos de anillo carbocíclico fusionado aromático sustituidos o no sustituidos, dos anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos en donde los anillos están unidos por un enlace o por -O-, y grupos de anillo heterobicíclico fusionado aromático sustituidos o no sustituidos; en donde en cada caso los anillos incluyen 5 ó 6 átomos en el anillo; L_2 es un enlace o un $-(CH_2)_y$-; W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico, donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno u oxígeno; L_3 es un enlace o una unidad enlazadora que comprende de uno a nueve átomos en la estructura base seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno; Q es un anillo carbocíclico aromático seleccionado a partir del grupo que consiste de fenilo, fenilo

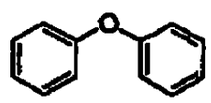
sustituido, naftilo y naftilo sustituido; Uno o dos de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son independientemente $-L_2-W$ o una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno, con la condición de que al menos uno de R_{4a} y R_{4b} y al menos uno de R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno; e y es cada vez que se presenta independientemente de 1 a 6.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es CH_2.

3.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque L_1 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de: $-(CH_2)_y-$, $-(CH_2)_y-O-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-NH-$, $-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-O-$, $-(CH_2)_y-S-$, $-(CH_2)_y-SO_2-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$, $-NH-SO_2-(CH_2)_y-$, $-NH-(CH_2)_y-$, $-NH-(CH_2)_y-O-$, $-SO_2-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-NH-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-$ y $-C(=O)-O-(CH_2)_y-$, en donde y es de 1 a 6.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque J es una estructura en anillo sustituida o no sustituida seleccionada a partir del grupo que consiste de



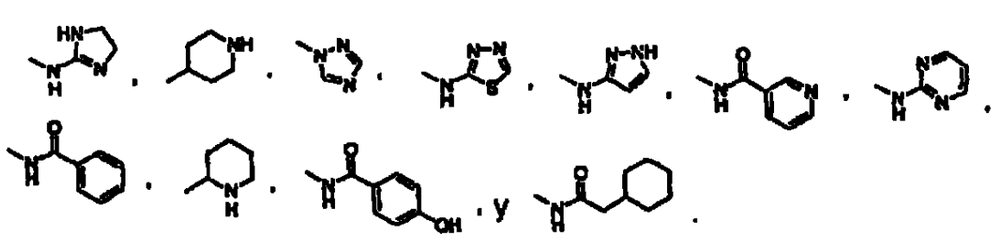
y  .

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque J está sustituido con uno o más sustituyente del anillo independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste de grupos hidroxilo, halógeno, sulfonamida, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter.

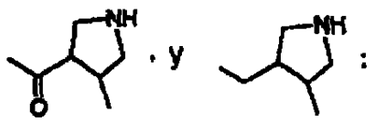
6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado además porque L_2 es $(CH_2)_y$ en donde y es entre 1 y 4.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado además porque W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico seleccionado a partir del grupo que consiste de $-NH_2$ y $-NH-C(=NH)-NH_2$.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado además porque W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico, donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno seleccionado a partir del grupo que consiste de: $-NH-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-CH_3$, $-NH-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=O)-NH-CH_3$, $-NH-SO_2-NH_2$, $-NH-SO_2-CH_3$, $-C(=O)-NH_2$, -OH,



9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado además porque L_3 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de: $-(CH_2)_y-$, $-(CH_2)_y-O-$, $-(CH_2)_y-O-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-N(R_{6a},R_{6b})$, $-(CH_2)_y-NR_{6a}-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-CH(NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-CH(NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$, $-(CH_2)y-CH(CH_3)-O-$, $-(CH_2)_y-CH(CH_3)-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-O-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-S-$, $-(CH_2)_y-S-$, $-(CH_2)_y-S-S-$, $-(CH_2)_y-SO_2-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$, $-NH-SO_2-(CH_2)_y-$, $-NH-(CH_2)_y-$, $-NH-(CH_2)_y-O-$, $-NH-(CH_2)_y-NH-$, $-NH-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$, $-NH-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$, $-NH-(CH_2)_y-S-$, $-NH-(CH_2)_y-S-S$, $-NH-(CH_2)_y-C(=O)-$, $-SO_2-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-C(=O)-$, $-C(=O)-(CH_2)_y(=O)-NH-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-CH(NR_{6a},NR_{6b})-(CH_2)_y$, $-C(=O)-(CH_2)_y-O-$, $-C(=O)-CH(CH_3)-O-$, $-C(=O)-CH(CH_3)-NH-$, $-C(=O)-CH(CH_3)-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-CH(NR_{6a},NR_{6b})-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-CH(NR_{6a},NR_{6b})-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-CH(NR_{6a},NR_{6b})-C(=O)-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-S-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-S-S-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-O-(CH_2)_y-$,



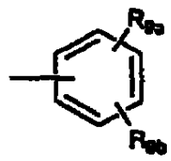
en donde R_{6a} y R_{6b} se selecciona cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, R_7 y R_7-R_8; R_7 es un residuo de aminoácido o un grupo amina modificado en el extremo, con la condición de que si R_8 está presente, R_7 es un residuo de aminoácido; R_8 es H o un grupo amina modificado en el extremo; e y es de 1 a 6, con la condición de que en donde cualquier unidad enlazadora incluye dos valores del índice y, el total de dichos valores del índice y es de 2 a 6.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el residuo de aminoácido es un L-aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Achc, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp(3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpi, Disc, Dpr(beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, 2-Naftilacetilo, (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-fenilPro, 5-fenilPro, Pyr, Sar, Tle, Tiq, Atc, Igl, Hyp(2-Naftil), Hyp(fenil), 2-Aic, Idc, 1-Aic, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naftil), Ser(fenil), Ser(4-Cl-fenil), Ser(2-Cl-fenil), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naftil), Thr(fenil), Thr(4-Cl-fenil) y Thr(2-Cl-fenil), Nle, Leu, Ile, Val y Beta-Ala.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el grupo amina modificado en el extremo se selecciona a partir del grupo que consiste de metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropanmetilo, hexanoilo, heptanoilo, acetilo, propionoilo, butanoilo, fenilacetilo, ciclohexilacetilo, naftilacetilo, cinnamoilo, fenilo, bencilo, benzoilo, 12-Ado, 7'-amino heptanoilo, 6-Ahx, Amc y 8-Aoc.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el grupo amina modificado en el extremo es polietilenglicol con un peso molecular de la fórmula de entre 100 y 10,000.

13.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado además porque Q es



en donde R_{9a} y R_{9b} son sustituyentes opcionales del anillo, y cuando uno o ambos están presentes, son los mismos o son diferentes y son independientemente grupos hidroxilo, halógeno, alquilo, o arilo unido directamente o a través de un enlace éter.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque al menos uno de R_{9a} o R_{9b} es un alquilo seleccionado a partir del grupo que consiste de $-CH_3$ y $-OCH_3$.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque al menos uno de R_{9a} o R_{9b} es un halógeno seleccionado a partir del grupo que consiste de -Cl y $-CF_3$.

16.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado además porque uno de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada.

17.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado además porque uno de R_{4a} o R_{4b} y uno de R_{5a} y R_{5b} es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada se selecciona a partir del grupo que consiste de metilo e isobutilo.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es CH_2; L_1 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ y $-C(=O)-(CH_2)_3-$; J una estructura en anillo seleccionada a partir del grupo que consiste de naftilo, fenilo, fenilo sustituido, indol e indol sustituido; L_2 es $(CH_2)_3$; W es $-NH-C(=NH)-NH_2$; L_3 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de $-C(=O)-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-$ y $-(CH_2)_y-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$; Q es un anillo carbocíclico aromático seleccionado a partir del grupo que consiste de fenilo, fenilo sustituido y naftilo; uno de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} es metilo o isobutilo, y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno; R_{6a} y R_{6b} se selecciona cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno y R_7; y R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste de acetilo, metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, benzoilo, hexanoilo, y polietilenglicol.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionado a partir del grupo que consiste de: N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2 naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-6(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cloro-4-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-

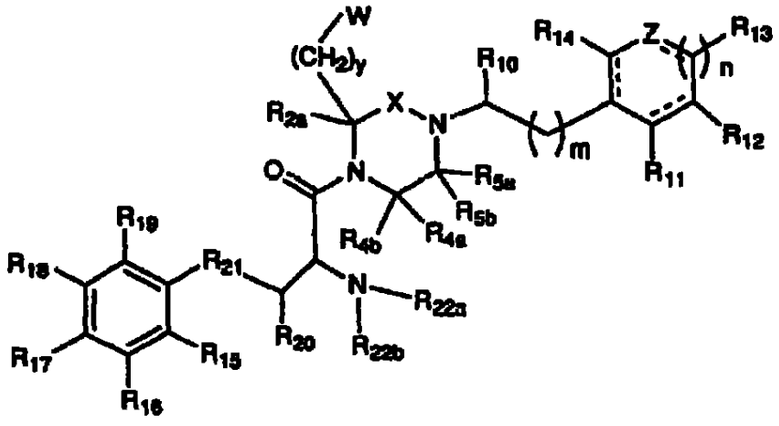
il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-metil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[4-(4-Cloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{1(R)-(4-cloro-2-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(3-fenil-propil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-p-tolil-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-acetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-propionil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-butiril)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1-metil-1]H-indol-3-il)-etil]-

piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propionil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dimetilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-metilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dietilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-isopropilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(4-imidazol-1-il-bencil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-

propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-metansulfonamida; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; 2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-3(S)-il]-propil}-guanidina; N-[2-[4-[2(R)-Acetilamina-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propil)-piperazin-1-il]-1(R)(4-cloro-bencil)-2-oxo-etil]-acetamida; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-3-oxo-4-fenetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-3-oxo-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; 2(S)-Amino-N-{1(R)-(4-cloro-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida; 2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida; N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-

3-(2,4-cloro-fenil)-propionil]-5(R),6(R)-dimetil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-bencil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-2-oxo-etil]-acetamida; N-{1(R)-Bencil-2-[4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-fenilacetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(3-fenil-propionil)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(4-fenil-butiril)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-fenilacetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-2-fenil-acetil)-5(R)-metil-4-(3-fenil-propionil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; y N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la fórmula de estructura II:



II

en donde R_{10} es H o =O; Z es N, NH, CH, CH_2 o N-CH_3; R_{11}, R_{12}, R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno o una cadena de C_1 a C_8 lineal o ramificada con la condición de que cualquiera de R_{11} y R_{12}, o, si n es 1, R_{12} y R_{13}, pueden constituir un anillo carbocíclico aromático o no aromático; R_{15}, R_{16}, y R_{19} son independientemente hidrógeno o un grupo hidroxilo, halógeno, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter; R_{17} y R_{18} son independientemente hidrógeno, un grupo hidroxilo, halógeno, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter, o juntos constituyen un anillo aromático fusionado; R_{20} es hidrógeno o una cadena alifática de C_1 a C_8 lineal o ramificada, opcionalmente conteniendo al menos un N; R_{21} opcionalmente no está presente, o si está presente es una cadena alifática de C_1 a C_8 lineal o ramificada; R_{22a} y R_{22b} son independientemente hidrógeno o una cadena de C_1 a C_8 lineal o ramificada con la condición de que R_{20} y uno de R_{22a} y R_{22b} pueden formar un anillo heterocíclico no aromático; m es de 0 a 6; n es 0 ó 1; y las líneas punteadas son un enlace doble opcional.

22.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 19 ó 21, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es una configuración (R) de la cadena alifática de C_1 a C_8 lineal o ramificada y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es (R)-metilo o (R)-isobutilo y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque L_1 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de -CH_2-, -$(CH_2)_2$- y -$(CH_2)_3$-.

25.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22, 23 ó 24, caracterizado además porque el compuesto se

une al receptor de melanocortina 4 con alta afinidad y no exhibe actividad intrínseca en el receptor de melanocortina 4.

26.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22, 23 ó 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27.- Un método para el tratamiento de los trastornos relacionados con la obesidad o con la alimentación, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 26.

28.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 19 ó 21, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es una configuración (R) de la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno y en donde L_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de -C(=O)-CH_2-, -C(=O)-$(CH_2)_2$ y -C(=O)-$(CH_2)_3$-.

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es (R)-metilo o (R)-isobutilo y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno y en donde L_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de -C(=O)-CH_2-, -C(=O)-$(CH_2)_2$- y -C(=O)-$(CH_2)_3$-.

30.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 ó 29, caracterizado además porque el compuesto es un agonista o un agonista parcial en el receptor de melanocortina 4.

31.- Un método para tratar los trastornos relacionados con la obesidad o con la alimentación, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 19 ó 21, caracterizado además porque el

compuesto se une al receptor de melanocortina 4 con alta afinidad y no exhibe actividad intrínseca en el receptor de melanocortina 4.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto específico al receptor de melanocortina de la fórmula general de la estructura (I): en donde X, R_1, R_{2a}, R_{2b}, R_3, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} y R_{5b} son como se definen en la especificación, dicho compuesto se une con alta afinidad a uno o más receptores de melanocortina y es opcionalmente un agonista, un antagonista, un agonista inverso o un antagonista de un agonista inverso, y se puede emplear para el tratamiento de una o condiciones o trastornos asociados con el receptor de melanocortina, y métodos para el uso de los compuestos de la inveción.

Figura 1 (antes 2)

Saline- solución salina

Cmpd. Of ex. 10 – compuesto del ejemplo 10

Total time showing behaviour – tiempo total mostrando la conducta

Feeding- alimentación

Active- en activo

Resting – en reposo

Figura 2 (antes 3)

1 hr food intake – ingesta de alimento por 1 hora

saline- solución salina

compd. Of ex. 10 – compuesto del ejemplo 10

figura 3 (antes 4)

Saline- solución salina

Total time showing behaviour – tiempo total mostrando la conducta

Feeding- alimentación

Active- en activo

Resting – en reposo

Saline iv- solución salina iv

Compd. Of ex. 6 – compuesto del experimento 6

Figura 4 (antes 5)

1 hr food intake – ingesta de alimento por 1 hora

saline- solución salina

compd. Of ex. 6 – compuesto del ejemplo 6

figura 5 (antes 6)

Pre-dose = pre-dosis

Post-dose = post-dosis

Saccharine intake – ingesta de sacarina

Saline ip- solución salina ip

Comp. Of ex. 10 ip – compuesto del ejemplo 10 ip

Figura 6 (antes 7)

Igual que la figura anterior solo cambiando compuesto 10 por compuesto 6

Figura 7 (antes 8)

Repet doping in mice – dosis repetida en ratones

Saline- solución salina

Comp. Of ex. 6 – compuesto del ejemplo 6

Comp. Of ex. 10 – compuesto del ejemplo 10

% change in body weight - % de cambio en peso corporal

day - día

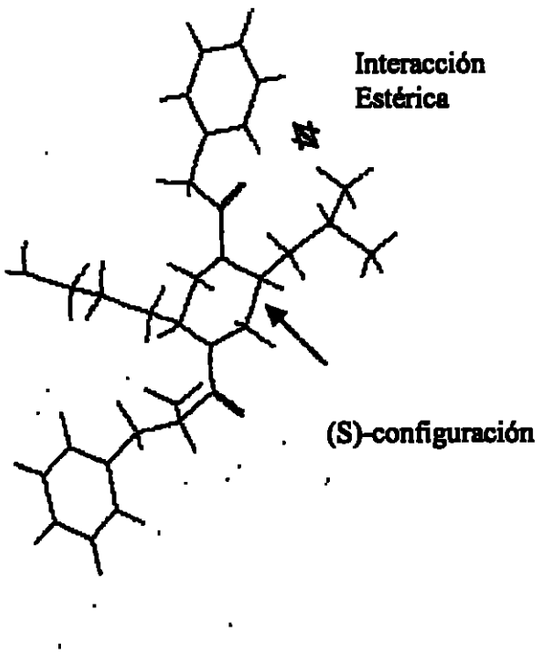


Fig. 1A

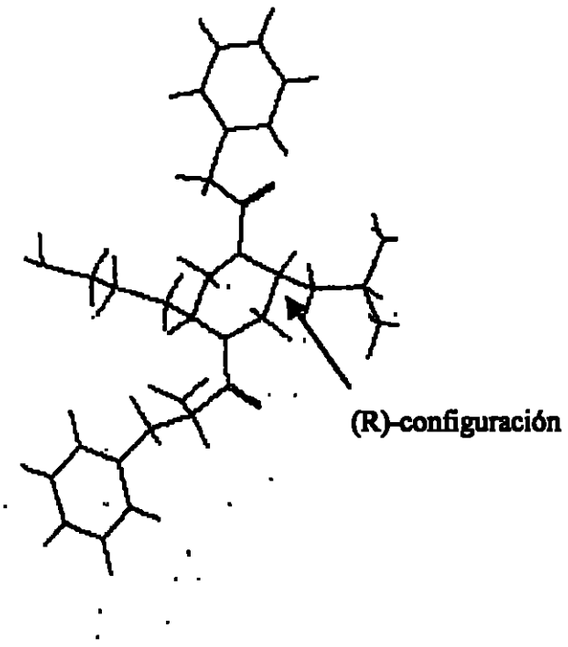


Fig. 1B

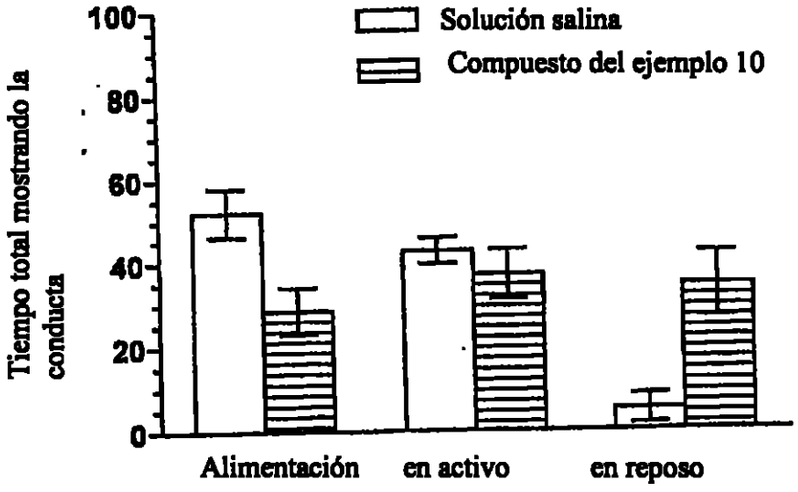


Fig. 2

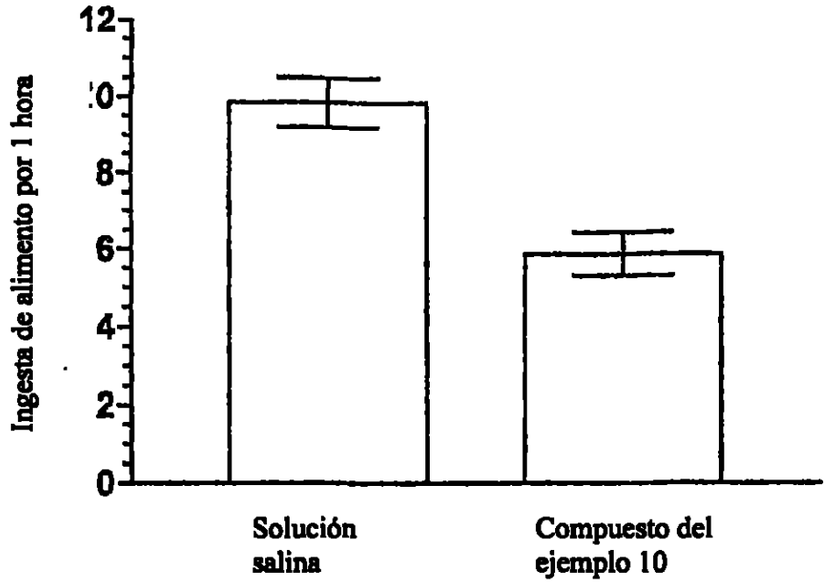

Ingesta de alimento por 1 hora
12
10
8
6
4
2
0
Solución salina
Compuesto del ejemplo 10

Fig. 3

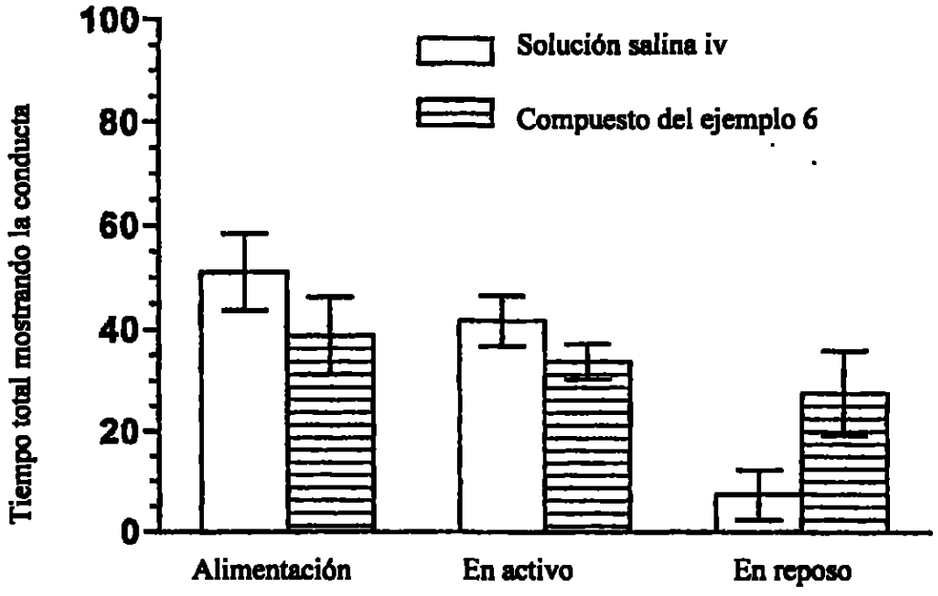

Tiempo total mostrando la conducta
100
80
60
40
20
0
Solución salina iv
Compuesto del ejemplo 6
Alimentación
En activo
En reposo

Fig. 4

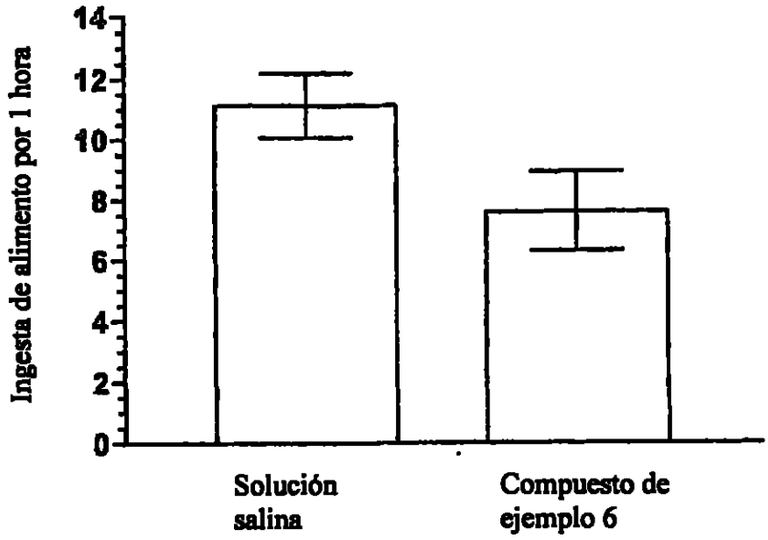

Ingesta de alimento por 1 hora
14
12
10
8
6
4
2
0
Solución salina
Compuesto de ejemplo 6

Fig. 5

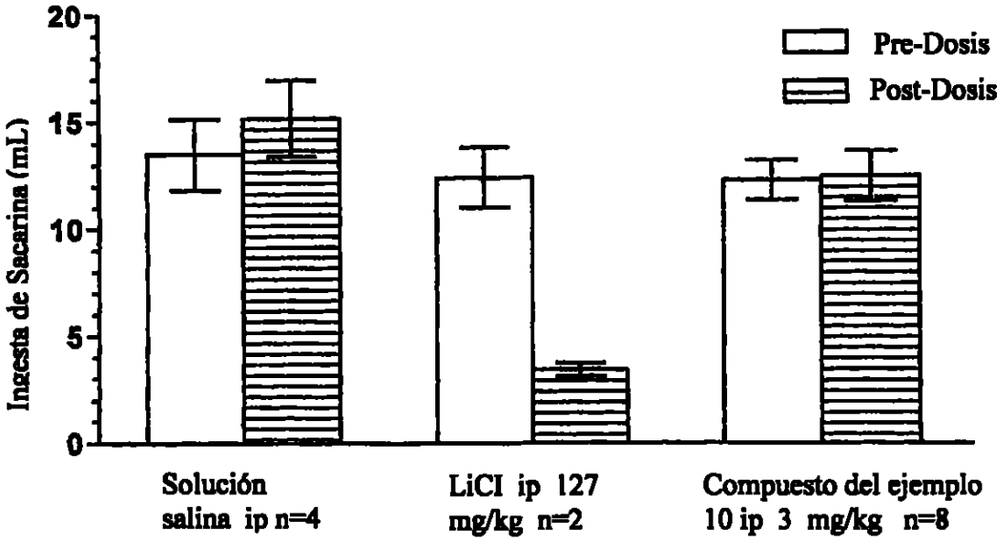

Ingesta de Sacarina (mL)
20
15
10
5
0
Pre-Dosis
Post-Dosis
Solución salina ip n=4
LiCl ip 127 mg/kg n=2
Compuesto del ejemplo 10 ip 3 mg/kg n=8

Fig. 6

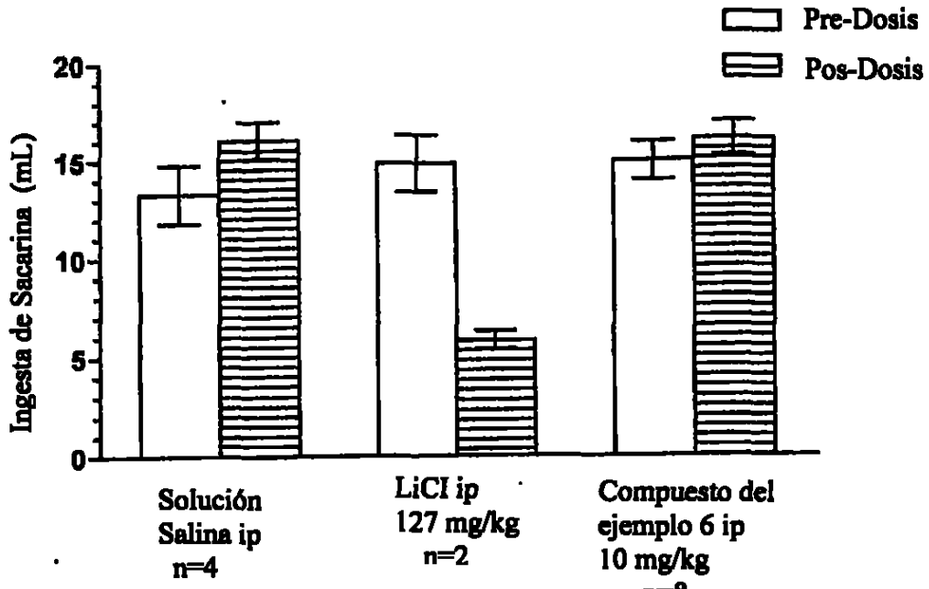

Pre-Dosis
Pos-Dosis
Ingesta de Sacarina (mL)
20
15
10
5
0
Solución Salina ip n=4
LiCl ip 127 mg/kg n=2
Compuesto del ejemplo 6 ip 10 mg/kg n=8

Fig. 7

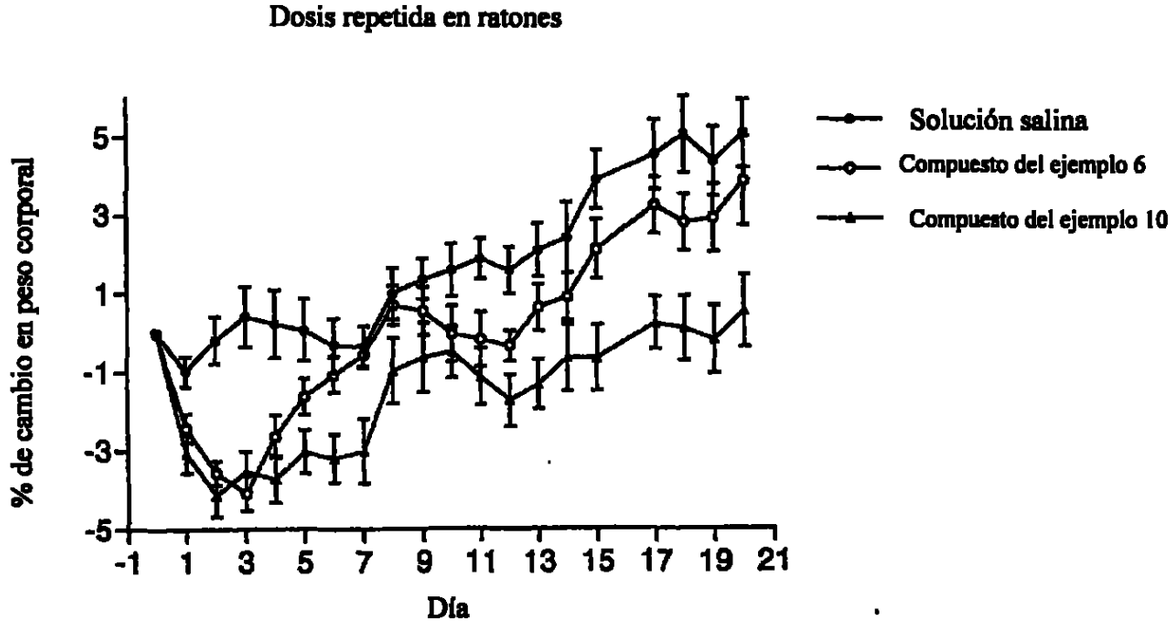

Dosis repetida en ratones
% de cambio en peso corporal
5
3
1
-1
-3
-5
-1 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21
Día
Solución salina
Compuesto del ejemplo 6
Compuesto del ejemplo 10

Fig. 8

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

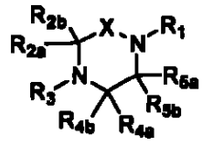
PARA EFECTUAR

EXAMEN DE PATENTABILIDAD

AMENDED CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having the formula of structure I:



I

or an enantiomer, stereoisomer or diastereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

X is CH_2, C=O or C=S;

R_1 is $-L_1-J$;

One of R_{2a} and R_{2b} is $-L_2-W$ and the remaining of R_{2a} and R_{2b} is hydrogen;

R_3 is $-L_3-Q$;

L_1 is a bond or a linker unit comprising from one to eight backbone atoms selected from the group consisting of carbon, sulfur, oxygen or nitrogen;

J is a ring structure selected from the group consisting of substituted or unsubstituted aromatic carbocyclic rings, substituted or unsubstituted non-aromatic carbocyclic rings, substituted or unsubstituted aromatic fused carbobicyclic ring groups, two substituted or unsubstituted aromatic carbocyclic rings wherein the rings are joined by a bond or -O-, and substituted or unsubstituted aromatic fused heterobicyclic ring groups; wherein in each instance the rings include 5 or 6 ring atoms;

L_2 is a bond or $-(CH_2)_Y-$;

W is a heteroatom unit with at least one cationic center, hydrogen bond donor or hydrogen bond acceptor wherein at least one heteroatom is nitrogen or oxygen;

L_3 is a bond or a linker unit comprising from one to nine backbone atoms selected from the group consisting of carbon, sulfur, oxygen or nitrogen;

Q is an aromatic carbocyclic ring selected from the group consisting of phenyl, substituted phenyl, naphthyl and substituted naphthyl;

One or two of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are independently $-L_2-W$ or a C_1 to C_8 aliphatic linear or branched chain and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen, provided that at least one of R_{4a} and R_{4b} and at least one of R_{5a} and R_{5b} are hydrogen; and

y is at each occurrence independently from 1 to 6.

2. The compound of claim 1 wherein X is CH_2.

3. The compound of ~~any one of claims~~ claim 1 ~~or 2~~ wherein L_1 is a linker unit selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-NH-$,

$-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

$-NH-C(=O)-$,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-SO_2-(CH_2)_y-$,

-C(=O)-NH-,

-C(=O)-NH-$(CH_2)_y$-,

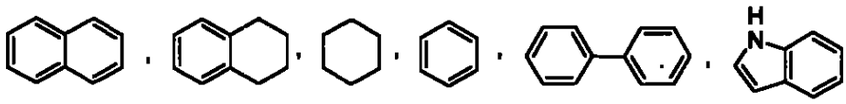
-C(=O)-$(CH_2)_y$-,

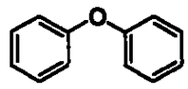
-C(=O)- and

-C(=O)-O-$(CH_2)_y$-;

where y is from 1 to 6.

4. The compound of any one of claims 1 - 3 wherein J is a substituted or unsubstituted ring structure selected from the group consisting of



and  .

5. The compound of claim 4 wherein J is substituted with one or more ring substituents independently selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, sulfonamide, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage.

6. The compound of any one of claims ~~1—5~~ 1 - 3 where L_2 is $(CH_2)_y$ wherein y is between 1 and 4.

7. The compound of any one of claims ~~1—6~~ 1 - 3 wherein W is a heteroatom unit with at least one cationic center selected from the group consisting of $-NH_2$ and -NH-C(=NH)-NH_2.

8. The compound of any one of claims ~~1—7~~ 1 - 3 wherein W is a heteroatom unit with at least one cationic center, hydrogen bond donor or hydrogen bond acceptor selected from the group consisting of:

-NH-C(=O)-CH_3,

-C(=O)-NH-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3,

-NH-C(=NH)-NH_2,

-NH-C(=O)-O-CH_3,

-NH-C(=O)-CH_3,

-NH-C(=O)-NH_2,

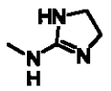
-NH-C(=O)-NH-CH_3,

-NH-SO_2-NH_2,

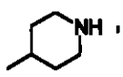
-NH-SO_2-CH_3,

-C(=O)-NH_2,

-OH,



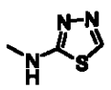
,



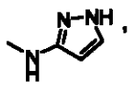
,



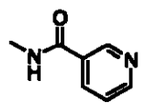
,

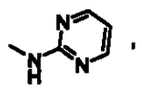


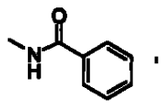
,

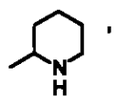


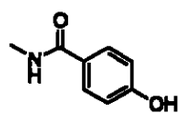
,

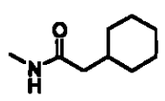
 ,

 ,

 ,

 ,

 , and

 .

9. The compound of any one of claims ~~1—8~~ 1-3 wherein L_3 is a linker unit selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-O-$,

$-(CH_2)_y-O-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-N(R_{6a}R_{6b})$,

$-(CH_2)_y-NR_{6a}-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-CH(NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-CH(NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-(CH_2)_y-CH(CH_3)-O-$,

$-(CH_2)_y-CH(CH_3)-C(=O)-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-O-$,

$-(CH_2)_y-C(=O)-S-$,

$-(CH_2)_y-S-$,

$-(CH_2)_y-S-S-$,

$-(CH_2)_y-SO_2-NH-$,

$-NH-C(=O)-$,

$-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-NH-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-$,

$-NH-(CH_2)_y-O-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-NH-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-$,

$-NH-(CH_2)_y-S-S$,

$-NH-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-SO_2-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$,

$-C(=O)-NH-$,

$-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-CH(NR_{9a}R_{9b})-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-O-$,

$-C(=O)-CH(CH_3)-O-$,

$-C(=O)-CH(CH_3)-NH-$,

$-C(=O)-CH(CH_3)-NH-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-CH(NR_{6a}R_{6b})-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-CH(NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$,

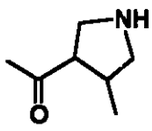
$-C(=O)-(CH_2)_y-CH(NHR_{6a}R_{6b})-C(=O)-$,

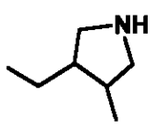
$-C(=O)-(CH_2)_y-S-$,

$-C(=O)-(CH_2)_y-S-S-$,

$-C(=O)-$,

$-C(=O)-O-(CH_2)_y-$,



, and


;

wherein

R_{6a} and R_{6b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, R_7 and R_7–R_8;

R_7 is an amino acid residue or an amine capping group, provided that if R_8 is present, R_7 is an amino acid residue;

R_8 is H or an amine capping group; and

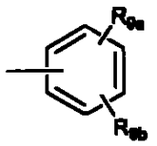
y is from 1 to 6, provided that where any linker unit includes two y index values, the total of such y index values is from 2 to 6.

10. The compound of claim 9 wherein the amino acid residue is an L-amino acid selected from the group consisting of Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Achc, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp(3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpi, Disc, Dpr(beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, ~~2-Naphthylacetyl,~~ (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-phenylPro, 5-phenylPro, Pyr, Sar, Tle, Tiq, Atc, Igl, Hyp(2-Naphthyl), Hyp(Phenyl), 2-Aic, Idc, 1-Aic, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naphthyl), Ser(Phenyl), Ser(4-Cl-Phenyl), Ser(2-Cl-Phenyl), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naphthyl), Thr(Phenyl), Thr(4-Cl-Phenyl) and Thr(2-Cl-Phenyl), Nle, Leu, Ile, Val and Beta-Ala.

11. The compound of claim 9 wherein the amine capping group is selected from the group consisting of methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, allyl, cyclopropane methyl, hexanoyl, heptanoyl, acetyl, propionoyl, butanoyl, phenylacetyl, cyclohexylacetyl, naphthylacetyl, cinnamoyl, phenyl, benzyl, benzoyl, 12-Ado, 7'-amino heptanoyl, 6-Ahx, Amc and 8-Aoc.

12. The compound of claim 9 wherein the amine capping group is polyethylene glycol with a formula molecular weight of between 100 and 10,000.

13. The compound of any one of claims ~~1—12~~ 1 - 3 wherein Q is



wherein R_{9a} and R_{9b} are optional ring substituents, and when one or both are present, are the same or different and independently hydroxyl, halogen, alkyl, or aryl groups attached directly or through an ether linkage.

14. The compound of claim 13 wherein at least one of R_{9a} or R_{9b} is an alkyl selected from the group consisting of $-CH_3$ and $-OCH_3$.

15. The compound of claim 13 wherein at least one of R_{9a} or R_{9b} is a halogen selected from the group consisting of -Cl and $-CF_3$.

16. The compound of any one of claims ~~1—15~~ 1 - 3 wherein one of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain.

373

17. The compound of any one of claims ~~1–15~~ 1-3 wherein one of R_{4a} or R_{4b} and one of R_{5a} and R_{5b} is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain.

18. The compound of claim 16 wherein the C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain is selected from the group consisting of methyl and isobutyl.

19. The compound of claim 1 wherein

X is CH_2;

L_1 is a linker unit selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ and $-C(=O)-(CH_2)_3-$;

J a ring structure selected from the group consisting of naphthyl, phenyl, substituted phenyl, indole and substituted indole;

L_2 is $(CH_2)_3$;

W is $-NH-C(=NH)-NH_2$;

L_3 is a linker unit selected from the group consisting of $-C(=O)-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-$ and $-(CH_2)_y-(C-NR_{6a}R_{6b})-(CH_2)_y-$;

Q is an aromatic carbocyclic ring selected from the group consisting of phenyl, substituted phenyl and naphthyl;

One of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} is methyl or isobutyl, and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen;

R_{6a} and R_{6b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and R_7; and

R_7 is selected from the group consisting of acetyl, methyl, dimethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, benzyl, benzoyl, hexanoyl, and polyethylene glycol.

20. The compound of claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof selected from the group consisting of:

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2 naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-6(S)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

325

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-methyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[4-(4-Chloro-phenyl)-pyrrolidine-3-carbonyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{1(R)-(4-chloro-2-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-p-tolyl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-acetyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-propionyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(2-1H-indol-3-yl-butyryl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-(3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-(2(R)-Amino-(4-chloro-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-(2(R)-Amino-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl)-5(R)-methyl-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-methoxy-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-dimethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-methylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-diethylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[3-(4-Chloro-phenyl)-2(R)-isopropylamino-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl]-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)- 5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-4-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-5(R)-methyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-methanesulfonamide;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-naphthalen-2-ylmethyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-dimethyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{1(R)-(2,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionyl]-6(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-3(S)-yl]-propyl}-guanidine

N-[2-[4-[2(R)-Acetylamino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propyl)-piperazin-1-yl]-1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-3-oxo-4-phenethyl-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5(R)-methyl-3-oxo-piperazin-2(S)-yl}-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

328

2(S)-Amino-N-{1(R)-(4-chloro-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-[2(S)-(3-guanidino-propyl)-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-oxo-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R),6(R)-dimethyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-chloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-3-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)-benzyl-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-yl-propionyl)-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-1(R)- (3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-acetamide;

N-{1(R)-Benzyl-2-[4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-5(S)-(3-guanidino-propyl)-2(R)-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide;

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

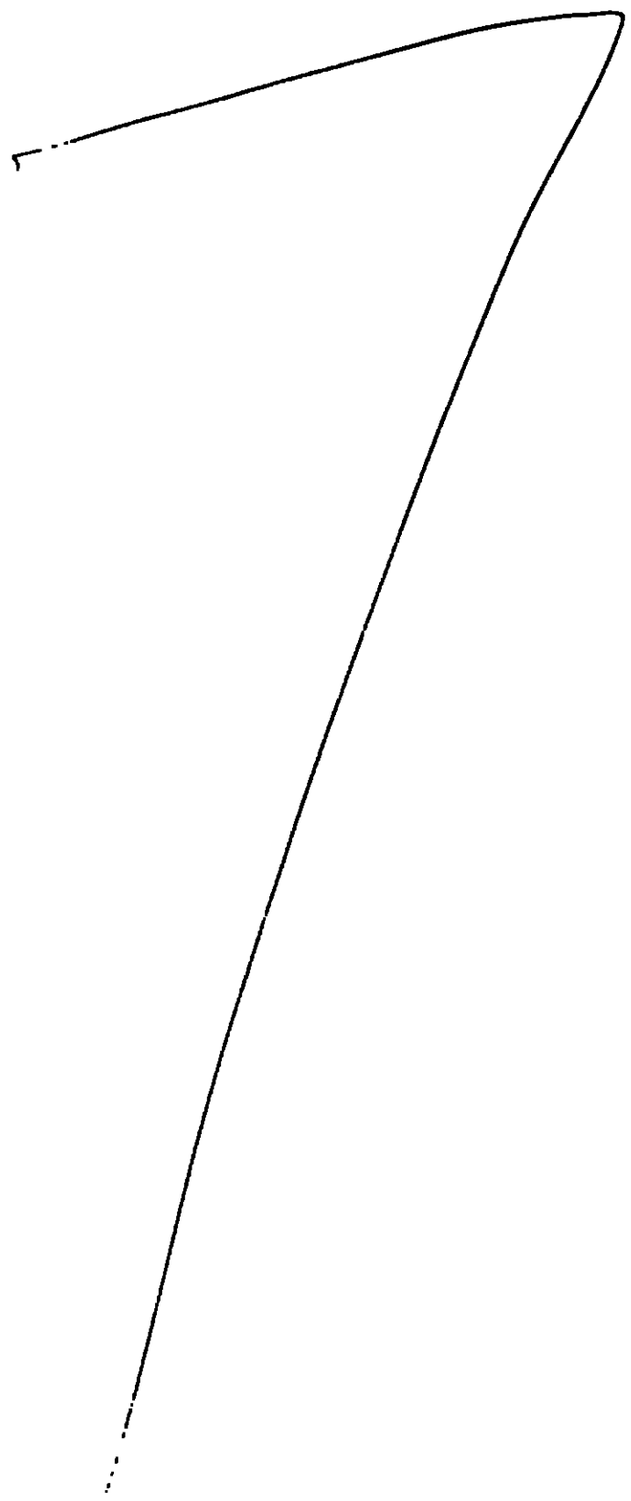
N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-(3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-(4-phenyl-butyryl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

N-{3-[1-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-propionyl]-5(R)-methyl-4-phenylacetyl-piperazin-2(S)-yl]-propyl)-guanidine;

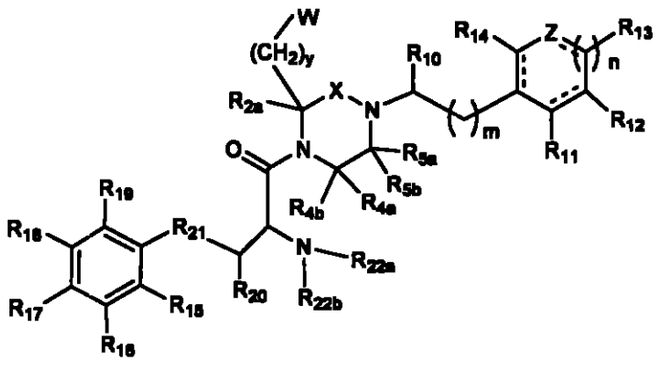
N-{3-[1-(2(R)-Amino-2-phenyl-acetyl)-5(R)-methyl-4-(3-phenyl-propionyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine; and

N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naphthalen-2-yl-propionyl)-5(R)-isobutyl-4-(2-naphthalen-2-yl-acetyl)-piperazin-2(S)-yl]-propyl}-guanidine.



380

21. The compound of claim 1 of the formula of structure II:



II

wherein

R_{10} is H or =O;

Z is N, NH, CH, CH_2 or N-CH_3;

R_{11}, R_{12}, R_{13} and R_{14} are independently hydrogen or a C_1 to C_6 linear or branched chain on the proviso that either R_{11} and R_{12}, or, if n is 1, R_{12} and R_{13}, can constitute an aromatic or non-aromatic carbocyclic ring;

R_{15}, R_{16}, and R_{19} are independently hydrogen or a hydroxyl, halogen, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage;

R_{17} and R_{18} are independently hydrogen, a hydroxyl, halogen, alkyl or aryl groups attached directly or through an ether linkage, or together constitute a fused aromatic ring;

R_{20} is hydrogen or a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain, optionally containing at least one N;

R_{21} is optionally not present, or if present is a C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain;

R_{22a} and R_{22b} are independently hydrogen or a C_1 to C_6 linear or branched chain on the proviso that R_{20} and one of R_{22a} and R_{22b} can form a nonaromatic heterocyclic ring;

m is from 0 to 6;

n is 0 or 1; and

the dashed lines are an optional double bond.

381

22. The compound of any one of claims 1, 19 or 21 wherein one of R_{5a} and R_{5b} is an (R)-configuration C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen.

23. The compound of claim 19 wherein one of R_{5a} and R_{5b} is (R)-methyl or (R)-isobutyl and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen.

24. The compound of ~~claim 22~~ any one of claims 1 or 19 wherein L_1 is a linker unit selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ and $-(CH_2)_3-$.

~~25. The compound as in any of claims 22, 23 or 24 wherein the compound binds to the melanocortin-4 receptor with high affinity and exhibits no intrinsic activity at the melanocortin-4 receptor.~~

~~26~~ 25. A pharmaceutical composition, comprising a compound of any one of claim ~~22, 23 or 24~~ 1, 19, 20 or 21 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

~~27. A method of treating obesity or feeding-related disorders, comprising administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of claim 26.~~

~~28~~ 26. The compound of any one of claims 1, 19 or 21 wherein one of R_{5a} and R_{5b} is an (R)-configuration C_1 to C_6 aliphatic linear or branched chain and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen and wherein L_1 is selected from the group consisting of $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ and $-C(=O)-(CH_2)_3-$.

382

~~29~~ 27. The compound of claim 19 wherein one of R_{4a} and R_{4b} is (R)-methyl or (R)-isobutyl and the remaining of R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, and R_{5b} are hydrogen and wherein L_1 is selected from the group consisting of -C(=O)-CH_2-, -C(=O)-$(CH_2)_2$- and -C(=O)-$(CH_2)_3$-.

~~30. The compound as in any of claims 28 or 29 wherein the compound is an agonist or partial agonist at the melanocortin 4 receptor.~~

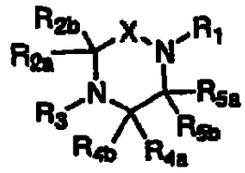
~~31. A method of treating obesity or feeding-related disorders, comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1, 19 or 21 wherein the compound binds to the melanocortin 4 receptor with high affinity and exhibits no intrinsic activity at the melanocortin 4 receptor.~~

28. Compound of any of claims 1, 19, 20 or 21 for use as an active therapeutic substance.

29. Compound of any of claims 1, 19, 20 or 21 for use in the manufacture of a medicament for the therapeutic treatment of obesity or feeding-related disorders.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula de estructura 1:



I

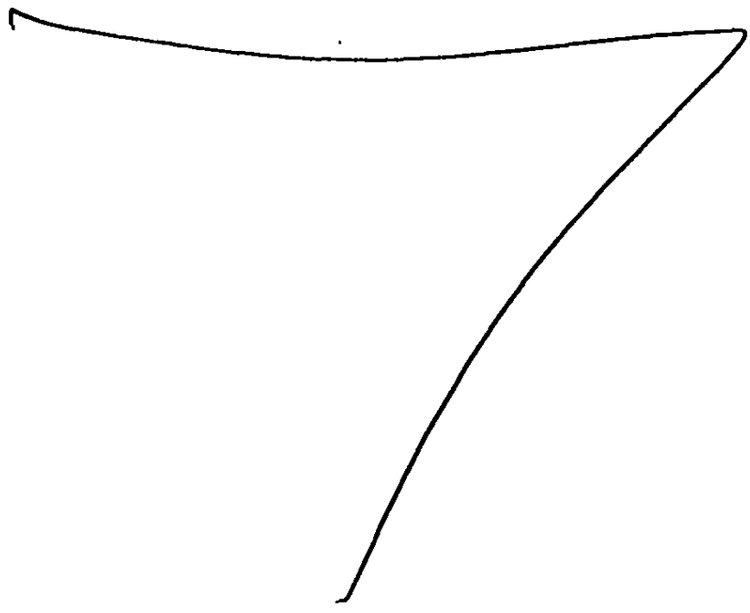
o un enantiómero, estereoisómero o diaestereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH_2, C=O o C=S; R_1 es $-L_1$-J; Uno de R_{2a} y R_{2b} es $-L_2$-W y el remanente de R_{2a} y R_{2b} es hidrógeno; R_3 es $-L_3$-Q; L_1 es un enlace o una unidad enlazadora que comprende de uno a ocho átomos en la estructura base seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno; J es una estructura en anillo seleccionada a partir del grupo que consiste de anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos, anillos carbocíclicos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, grupos de anillo carbocíclico fusionado aromático sustituidos o no sustituidos, dos anillos carbocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos en donde los anillos están unidos por un enlace o por -O-, y grupos de anillo heterobicíclico fusionado aromático sustituidos o no sustituidos; en donde en cada caso los anillos incluyen 5 ó 6 átomos en el anillo; L_2 es un enlace o un $-(CH_2)_y-$; W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico, donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno u oxígeno; L_3 es un enlace o una unidad enlazadora que comprende de uno a nueve átomos en la estructura base seleccionados a partir del grupo que consiste de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno; Q es un anillo carbocíclico aromático seleccionado a partir del grupo que consiste de fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido; Uno o dos de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son independientemente $-L_2$-W o una cadena alifática de C_1 a C_8 lineal o ramificada y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno, con la condición de que al menos uno de R_{4a} y R_{4b} y al

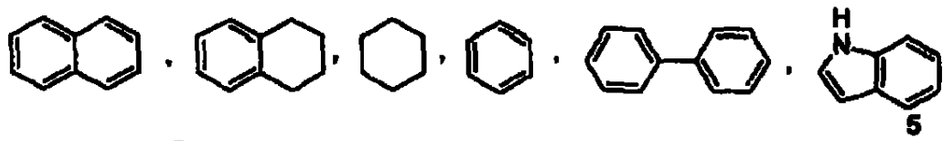
menos uno de R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno; e y es cada vez que se presenta independientemente de 1 a 6.

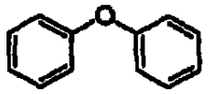
2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es CH_2.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque L_1 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de: $-(CH_2)_y-$, $-(CH_2)_y-O-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-NH-$, $-(CH_2)_y-NH-C(=O)-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-NH-$, $-(CH_2)_y-C(=O)-O-$, $-(CH_2)_y-S-$, $-(CH_2)_y-SO_2-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-$, $-NH-SO_2-(CH_2)_y-$, $-NH-(CH_2)_y-$, $-NH-(CH_2)_y-O-$, $-SO_2-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-NH-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-(CH_2)_y-$, $-C(=O)-$ y $-C(=O)-O-(CH_2)_y-$, en donde y es de 1 a 6.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque J es una estructura en anillo sustituida o no sustituida seleccionada a partir del grupo que consiste de





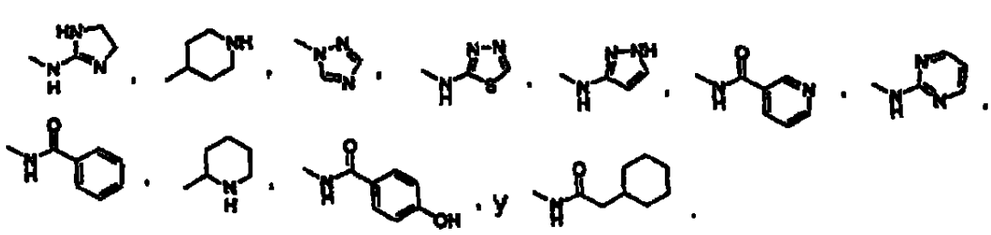
y  .

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque J está sustituido con uno o más sustituyente del anillo independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste de grupos hidroxilo, halógeno, sulfonamida, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter.

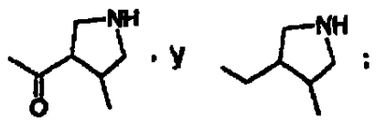
6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque L_2 es $(CH_2)_y$ en donde y es entre 1 y 4.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico seleccionado a partir del grupo que consiste de $-NH_2$ y $-NH-C(=NH)-NH_2$.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque W es una unidad de heteroátomo con al menos un centro catiónico, donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno seleccionado a partir del grupo que consiste de: $-NH-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_3$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-CH_3$, $-NH-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=O)-NH-CH_3$, $-NH-SO_2-NH_2$, $-NH-SO_2-CH_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-OH$,



9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque L_3 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de: -$(CH_2)_y$-, -$(CH_2)_y$-O-, -$(CH_2)_y$-O-C(=O)-, -$(CH_2)_y$-N(R_{6a},R_{6b}), -$(CH_2)_y$-NR_{6a}-C(=O)-, -$(CH_2)_y$-CH(N$R_{6a}R_{6b}$)-$(CH_2)_y$-, -$(CH_2)_y$-C(=O)-CH(N$R_{6a}R_{6b}$)-$(CH_2)_y$-, -$(CH_2)_y$-C(=O)-, -$(CH_2)_y$-C(=O)-NH-, -$(CH_2)y$-$CH(CH_3)$-O-, -$(CH_2)_y$-$CH(CH_3)$-C(=O)-, -$(CH_2)_y$-C(=O)-O-, -$(CH_2)_y$-C(=O)-S-, -$(CH_2)_y$-S-, -$(CH_2)_y$-S-S-, -$(CH_2)_y$-SO_2-NH-, -NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-$(CH_2)_y$-, -NH-SO_2-$(CH_2)_y$-, -NH-$(CH_2)_y$-, -NH-$(CH_2)_y$-O-, -NH-$(CH_2)_y$-NH-, -NH-$(CH_2)_y$-NH-C(=O)-, -NH-$(CH_2)_y$-C(=O)-NH-, -NH-$(CH_2)_y$-S-, -NH-$(CH_2)_y$-S-S, -NH-$(CH_2)_y$-C(=O)-, -SO_2-$(CH_2)_y$-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-C(=O)-, -C(=O)-$(CH_2)_y$(=O)-NH-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-$(CH_2)_y$-, -C(=O)-CH(NR_{6a},NR_{6b})-$(CH_2)_y$, -C(=O)-$(CH_2)_y$-O-, -C(=O)-$CH(CH_3)$-O-, -C(=O)-$CH(CH_3)$-NH-, -C(=O)-$CH(CH_3)$-NH-C(=O)-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-CH(NR_{6a},NR_{6b})-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-CH(NR_{6a},NR_{6b})-$(CH_2)_y$-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-CH(NR_{6a},NR_{6b})-C(=O)-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-S-, -C(=O)-$(CH_2)_y$-S-S-, -C(=O)-, -C(=O)-O-$(CH_2)_y$-.



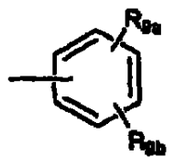
en donde R_{6a} y R_{6b} se selecciona cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, R_7 y R_7-R_6; R_7 es un residuo de aminoácido o un grupo amina modificado en el extremo, con la condición de que si R_6 está presente, R_7 es un residuo de aminoácido; R_6 es H o un grupo amina modificado en el extremo; e y es de 1 a 6, con la condición de que en donde cualquier unidad enlazadora incluye dos valores del índice y, el total de dichos valores del índice y es de 2 a 6.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el residuo de aminoácido es un L-aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de Abu, 2-Abz, 3-Abz, 4-Abz, Achc, Acpc, Aib, Amb, Arg(Tos), Asp(anilino), Asp(3-Cl-anilino), Asp(3,5-diCl-anilino), 11-Aun, AVA, Beta-hHyp(Bzl), Cha, Chg, Cmpi, Disc, Dpr(beta-Ala), GAA, GBzA, B-Gpa, GVA(Cl), His, hSer, Ser(Bzl), Tic, hHyp, Hyp(Bzl), Inp, (Nlys)Gly, OcHx, Pip, 4-fenilPro, 5-fenilPro, Pyr, Sar, Tle, Tiq, Atc, Igl, Hyp(2-Naftil), Hyp(fenil), 2-Aic, Idc, 1-Aic, Beta-homoSer(Bzl), Ser(2-Naftil), Ser(fenil), Ser(4-Cl-fenil), Ser(2-Cl-fenil), Thr(Bzl), Tic, Beta-homoThr(Bzl), Thr(2-Naftil), Thr(fenil), Thr(4-Cl-fenil) y Thr(2-Cl-fenil), Nle, Leu, Ile, Val y Beta-Ala.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el grupo amina modificado en el extremo se selecciona a partir del grupo que consiste de metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropanmetilo, hexanoilo, heptanoilo, acetilo, propionoilo, butanoilo, fenilacetilo, ciclohexilacetilo, naftilacetilo, cinnamoilo, fenilo, bencilo, benzoilo, 12-Ado, 7'-amino heptanoilo, 6-Ahx, Amc y 8-Aoc.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el grupo amina modificado en el extremo es polietilenglicol con un peso molecular de la fórmula de entre 100 y 10,000.

13.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque Q es



en donde R_{9a} y R_{9b} son sustituyentes opcionales del anillo, y cuando uno o ambos están presentes, son los mismos o son diferentes y son independientemente grupos hidroxilo, halógeno, alquilo, o arilo unido directamente o a través de un enlace éter.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque al menos uno de R_{9a} o R_{9b} es un alquilo seleccionado a partir del grupo que consiste de $-CH_3$ y $-OCH_3$.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque al menos uno de R_{9a} o R_{9b} es un halógeno seleccionado a partir del grupo que consiste de -Cl y $-CF_3$.

16.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque uno de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada.

17.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque uno de R_{4a} o R_{4b} y uno de R_{5a} y R_{5b} es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada se selecciona a partir del grupo que consiste de metilo e isobutilo.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es CH_2; L_1 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ y $-C(=O)-(CH_2)_3-$; J una estructura en anillo seleccionada a partir del grupo que consiste de naftilo, fenilo, fenilo sustituido, indol e indol

sustituido; L_2 es $(CH_2)_3$; W es -NH-C(=NH)-NH_2; L_3 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de -C(=O)-(C-$NR_{6a}R_{6b}$)-$(CH_2)_y$-, -C(=O)-$(CH_2)_y$- y -$(CH_2)_y$-(C-$NR_{6a}R_{6b}$)-$(CH_2)_y$-; Q es un anillo carbocíclico aromático seleccionado a partir del grupo que consiste de fenilo, fenilo sustituido y naftilo; uno de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} es metilo o isobutilo, y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno; R_{6a} y R_{6b} se selecciona cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno y R_7; y R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste de acetilo, metilo, dimetilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, benzoilo, hexanoilo, y polietilenglicol.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionado a partir del grupo que consiste de: N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2 naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-6(S)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cloro-4-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-

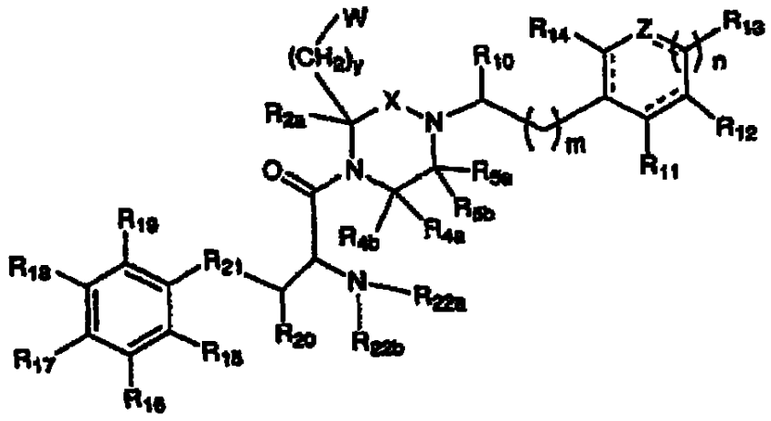
piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-metil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[4-(4-Cloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{1(R)-(4-cloro-2-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(3-fenil-propil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-p-tolil-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-acetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-propionil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(2-1H-indol-3-il-butiril)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1-metil-1]H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propionil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-(3-{1-(2(R)-Amino-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil)-5(R)-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dimetilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-

etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-metilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-dietilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[3-(4-Cloro-fenil)-2(R)-isopropilamino-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil]-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-4-(4-imidazol-1-il-bencil)-5(R)-metil-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{2-[2(S)-(3-Guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-metansulfonamida; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-naftalen-2-ilmetil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-dimetil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{1(R)-(2,4-Dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; 2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-6(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-3(S)-il]-propil}-guanidina; N-[2-[4-[2(R)-Acetilamina-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-2(S),5(S)-bis-(3-guanidino-propil)-piperazin-1-il]-1(R)(4-cloro-bencil)-2-oxo-etil]-

acetamida; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-3-oxo-4-fenetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-4-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-5(R)-metil-3-oxo-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; 2(S)-Amino-N-{1(R)-(4-cloro-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida; 2(S)-Amino-N-{1(R)-(2,4-dimetil-bencil)-2-[2(S)-(3-guanidino-propil)-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida; N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-oxo-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-Amino-3-(2,4-cloro-fenil)-propionil]-5(R),6(R)-dimetil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{3-[1-[2(R)-(PEG-Amino)-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(2-naftalen-2-il-etil)-3-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-bencil-2-oxo-etil}-acetamida; N-{2-[4-(2(R)-Amino-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-il-propionil)-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-1(R)-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-2-oxo-etil]-acetamida; N-{1(R)-Bencil-2-[4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-propionil]-5(S)-(3-guanidino-propil)-2(R)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acetamida; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-fenilacetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(3-fenil-propionil)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[2(R)-Amino-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-(4-fenil-butiril)-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-(3-{1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propionil]-5(R)-metil-4-fenilacetil-piperazin-2(S)-il}-propil)-guanidina; N-{3-[1-(2(R)-Amino-2-fenil-acetil)-5(R)-metil-4-(3-fenil-

propionil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina; y N-{3-[1-(2(R)-Amino-3-naftalen-2-il-propionil)-5(R)-isobutil-4-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperazin-2(S)-il]-propil}-guanidina.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la fórmula de estructura II:



II

en donde R_{10} es H o =O; Z es N, NH, CH, CH_2 o N-CH_3; R_{11}, R_{12}, R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno o una cadena de C_1 a C_6 lineal o ramificada con la condición de que cualquiera de R_{11} y R_{12}, o, si n es 1, R_{12} y R_{13}, pueden constituir un anillo carbocíclico aromático o no aromático; R_{15}, R_{16}, y R_{19} son independientemente hidrógeno o un grupo hidroxilo, halógeno, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter; R_{17} y R_{18} son independientemente hidrógeno, un grupo hidroxilo, halógeno, alquilo o arilo unido directamente o a través de un enlace éter, o juntos constituyen un anillo aromático fusionado; R_{20} es hidrógeno o una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada, opcionalmente conteniendo al menos un N; R_{21} opcionalmente no está presente, o si está presente es una cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada; R_{22a} y R_{22b} son independientemente hidrógeno o una cadena de C_1 a C_6 lineal o ramificada con la condición de que R_{20} y uno de R_{22a} y R_{22b} pueden formar un anillo heterocíclico no aromático; m es de 0 a 6; n es 0 ó 1; y las líneas punteadas son un enlace doble opcional.

22.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 19 ó 21, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es una

configuración (R) de la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es (R)-metilo o (R)-isobutilo y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno.

24.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 19, caracterizado además porque L_1 es una unidad enlazadora seleccionada a partir del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ y $-(CH_2)_3-$.

25.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 19, 20 o 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 19 ó 21, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es una configuración (R) de la cadena alifática de C_1 a C_6 lineal o ramificada y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno y en donde L_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2$ y $-C(=O)-(CH_2)_3-$.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque uno de R_{5a} y R_{5b} es (R)-metilo o (R)-isobutilo y el remanente de R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, y R_{5b} son hidrógeno y en donde L_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$ y $-C(=O)-(CH_2)_3-$.

28.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 19, 20 o 21, para uso como una sustancia terapéutica activa.

29.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 19, 20 o 21, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de obesidad o trastornos relacionados con la alimentación.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto específico al receptor de melanocortina de la fórmula general de la estructura (I): en donde X, R_1, R_{2a}, R_{2b}, R_3, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} y R_{5b} son como se definen en la especificación, dicho compuesto se une con alta afinidad a uno o más receptores de melanocortina y es opcionalmente un agonista, un antagonista, un agonista inverso o un antagonista de un agonista inverso, y se puede emplear para el tratamiento de una o condiciones o trastornos asociados con el receptor de melanocortina, y métodos para el uso de los compuestos de la inveción.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/13803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/495, 31/496; C07D 241/04, 241/08, 403/04.
US CL : 514/254.09, 255.01; 544/373, 383, 387, 391.

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. : 514/254.09, 255.01; 544/373, 383, 387, 391.

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)
CAS ONLINE STRUCTURE SEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/013571 A1 (PALATIN TECHNOLOGIES, INC.) 20 February 2003 (20.02.2003), see entire document especially species of Formula K on page 49.	1-3, 19-24, 28, 29 and 31
X	US 6,207,665 B1 (BAUMAN et al.) 27 March 2001 (27.03.2001), see entire document especially columns 3-6 and species in columns 33,36,140 and 145.	1-3, 19, 22 and 23

☐ 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
05 October 2004 (05.10.2004)	18 OCT 2004
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 Emily Bernhardt J. Robinson for Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

397

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/13803

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

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim Nos.: 1-3, 19, 21-24, 28, 29 and 31 (all 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. ☒ Claim Nos.: 4-18,25-27 and 30
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US04/13803

Continuation of Box I Reason 2:
The claims relate to an extremely large number of permutations based on the scope of variables as generically set forth in the claims which are not all adequately supported in the description within the meaning of PCT Article 6. The claims have been searched based on the representative examples set forth in the description and claimed in claim 20.

389

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
STEPHEN A. SLUSHER
PEACOCK, MYERS & ADAMS, P.C.
P.O. BOX 26927
ALBUQUERQUE, NM 87125-6927

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing (*day/month/year*)	18 OCT 2004
Applicant's or agent's file reference 70025-PCT04-442	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US04/13803	03 May 2004 (03.05.2004)	01 May 2003 (01.05.2003)

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

IPC(7): A61K 31/495, 31/496; C07D 241/04, 241/08, 403/04. and US Cl.: 514/254.09, 255.01; 544/373, 383, 387, 391.

Applicant

PALATIN TECHNOLOGIES, 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

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	Emily Bernhardt
Facsimile No. (703) 305-3230	Telephone No. (571) 272-1600

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

400
400

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/13803

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:

401

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/13803

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-3, 19, 21-24, 28, 29 and 31 (in part)

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. ____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 4-18,25-27 and 30 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

These claims are improper multiple dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. ____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-3, 19, 21-24, 28, 29 and 31 (in part), and 4-18, 25-27 and 30.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

the computer readable form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

402
402

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/13803

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	NONE	YES
	Claims	1-3, 19-24, 28, 29 and 31	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-3, 19-24, 28, 29 and 31	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3, 19-24, 28, 29 and 31	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-3, 19-24, 28, 29, and 31 lack novelty and thus an inventive step under PCT Article 33(2) -(3) as being anticipated and thus rendered obvious by Pahuln (WO'571). The WO publication describes many compounds within the instant scope for uses related to melanocortin receptors. See discussion beginning on page 6 through 13 which describes the same type of functional groups as permitted herein at all variables. See species of formula K on p.49 which is included in claim 20 as well as additional species on pages 52-86.

Claims 1-3 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Bauman (US'665). Bauman describes several compounds within the instant scope for use in treating inflammatory disorders. See columns 3-6 and species in column 33, lines 36-38, column 140, lines 1-3, 5-6, 16-20 and 25-27, column 143, species in example 8, column 145, species in example 9.

Claims 19, 22, and 23 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bauman. The teachings of Bauman as described above in the novelty rejection are incorporated herein. Claims objected to herein require certain structural features at W, L3, substituents on Q, R3-R5 variables and stereoisomers, which are all generically taught by Bauman. See definitions of R1a, R2, R4 and R5 in columns 3-6 as well as a discussion of stereoisomeric forms in column 25.

Claims 1-3, 19-24, 28, 29, and 31 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus possess industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry. Compounds are described for eating disorders and sexual dysfunction based on their affinity for one or more melanocortin receptors.

Extracto publicado
Folio 403

[redacted]

F RMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

403

Item		Expediente No	05122256	No de Folio
			No de unidades	√
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA			
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	x	7	—
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			

Observaciones:

contiene Arma final

404

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122556
Fecha (AMD): 2005-12-01 17:33:09
Tramite : 011 PCT
Dependencia: 2060 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 465

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 87,658
FECHA : NOVIEMBRE 15 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
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27496710	15/11/2005	56,100,000.00

***** 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 : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

C/O 15121-841-001-8

406
405

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122556 [illegible] Folios: 405
Fecha (AAA): 2005-12-01 17:53:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 PASE NAL1 411 PRESENTAL
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invencion	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (✓) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta	(✓)	( )
- la solicitud		
- Representación gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable

Fecha:

406 407

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	5 122256
	Solicitud internacional	US2004/013803
	Fecha inicio fase nacional	01/12/2003
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3141

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

1. 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.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular 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 17 MAR. 2006
adpal