



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-35263

54. TÍTULO

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA CONCENTRADORA DE MELANINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

**C07C 233/00, C07D 295/135, A61K 31/495
A61K 31/166, A61P 3/04, A61K 31/40.**

71. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Abril 11-2006

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

01-05-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **THE PROCTER & GAMBLE
COMPANY**
Dirección: One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, Estados
Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio,
Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Ohio, Estados
Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **HU, Xiufeng, Eric**
Dirección: 10678 Indianwoods Drive, Cincinnati, Ohio 45242, Estados Unidos de América
Nacionalidad o domicilio: Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/031631 Fecha 24 de septiembre de 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/033063 A2 Fecha 14 de abril de 2005

6

TÍTULO (54) ANTAGONISTAS DE LA HORMONA CONCENTRADORA DE MELANINA

7 Clasificación Internacional (51)

C07C 233/00 ; C07D 295/135 ; A61K 31/156 ;
A61P 37/04 ; A61K 31/445 ; 31/55 ; 31/40

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

01 de octubre de 2003

15 de enero de 2004

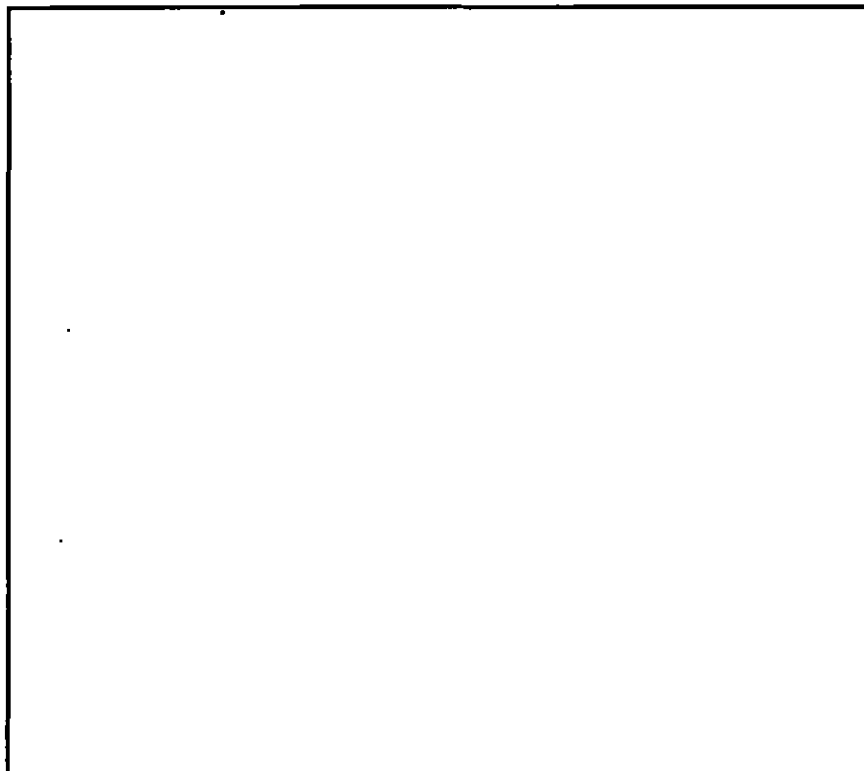
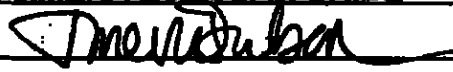
(31) Número de Solicitud

60/507.773

60/536.640

9 Comprobante de pago N.° 06 - 21.186 **Fecha** 16 de marzo de 2006

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

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

As. 2954/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 05-035263-00000-0000 Fca: 2008-04-11 14:47:07
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTEMI Eps 378 FABENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 127

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 21,186
FECHA : MARZO 16 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

SITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48487977	15/03/2006	6,184,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

Clase: C07C 233/00


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

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6 March 17, 2006

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 225712

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

9375m

I, Diane M. Lang, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }

March 8, 2006



Diane M. Lang
DIANE M. LANG
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DECEMBER 14, 2009

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON }

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that
DIANE M. LANG Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 14TH day of MARCH, 20 06

 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Melanin Concentrating Hormone Antagonists, Attorney's Docket No. 8375P and filed in the United States Patent Office as Number 60/507,773, on October 1, 2003 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Xiufeng Eric Hu of 10578 Indianwoods Drive, Cincinnati, OH 45242;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Cialrol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number _____ (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).


Xiufeng Eric Hu

State of Ohio

County of Warren

10-03-03
Date

On this 3rd day of October, 2003, before me personally appeared Xiufeng Eric Hu, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.


Notary Public/Witness

REVISED: March 24, 2003



LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Melanin Concentrating Hormone Antagonists, Attorney's Docket No. 9375P2 and filed in the United States Patent Office as Number 62/536,640 on January 15, 2004 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Xiufeng Eric Hu of 10678 Indianwoods Drive, Cincinnati, OH 45242;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Cirol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 62/536,640 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).

Xiufeng Eric Hu
Xiufeng Eric Hu

Jan. 23, 2004
Date

State of Ohio

County of Warren

On this 23rd day of January, 2004, before me personally appeared Xiufeng Eric Hu, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

REVISED: March 24, 2003



LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

folios 9 & 10 Publication.

H
9

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos capaces de funcionar como moderadores del apetito humano y mamífero y como que como tales proveen un medio para reducir la masa corporal. Los compuestos de la presente invención son selectivos contra la hormona concentradora de melanina y no tienen efectos secundarios perniciosos resultantes de compuestos que interactúan con otros receptores cerebrales relacionados con el apetito.

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA CONCENTRADORA DE MELANINA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos capaces de funcionar como moderadores del apetito humano y mamífero, y que como tales proveen un medio para reducir la masa corporal. Los compuestos de la presente invención son selectivos contra la hormona concentradora
10 de melanina y no tienen efectos secundarios perniciosos resultantes de compuestos que interactúan con otros receptores cerebrales relacionados con el apetito.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Se ha reportado que tal vez el 50 % de la población occidental y 20 % de la población oriental es obesa (es decir, un aumento de >20 % sobre la masa corporal ideal). De hecho, el número de quienes padecen
20 obesidad y sobrepeso puede haber alcanzado proporciones epidémicas en Estados Unidos y Europa Occidental. El Secretario de Salud de Estados Unidos ha estimado que en el año 1999 el 61 % de los adultos padecían sobrepeso o eran obesos y la cifra puede llegar hasta 13 % para niños
25 y adolescentes.

Además de las razones exclusivamente estéticas para mantener un peso apropiado, la obesidad tiene un

efecto pernicioso en la salud humana. La masa corporal excesiva ha sido correlacionada directamente a muchos trastornos, como por ejemplo cardiopatías, cáncer diabetes tipo II.

5 El 3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol (serotonina) es la sustancia química responsable de la regulación de una amplia gama de actividades del sistema nervioso central (SNC). En consecuencia, se han realizado investigaciones de gran alcance a fin de comprender la
10 función de la serotonina y el receptor de la serotonina (5-HT) en la regulación de una variedad de procesos fisiológicos regulados por el cerebro, desde la depresión hasta el control del apetito.

Los farmacólogos conocen desde hace tiempo que
15 la activación directa de algunos receptores de 5-HT reduce el consumo de alimento.¹ Por ejemplo, los ratones mutantes que carecen del receptor 5-HT_{2c} son obesos y activando este receptor en las ratas normales se reduce su comportamiento alimentario. Un medio para tratar la
20 obesidad en humanos fue el uso de la fenfluramina en combinación con la fentermina (fen-fen). Sin embargo, en julio de 1997 se descubrió que los pacientes que reportaron haber tomado habían desarrollaron la enfermedad valvular del corazón y consecuentemente la
25 fenfluramina fue retirada voluntariamente del mercado.

Tras el descubrimiento en 1996 que la hormona concentradora de melanina (MCH) afecta la alimentación en

12

roedores, los investigadores han aislado un receptor huérfano acoplado a la proteína g que fija la MCH con alta afinidad. Ahora está claro que el peso corporal es regulado tanto por el SNC como por el sistema nervioso 5 periférico. El apetito y el ansia asociada son controlados por el SNC mientras que el metabolismo de la alimentación y el gasto energético son acciones endocrinas periféricas. Ahora se cree que el antagonismo de un receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH-1R) lleva 10 directamente a la reducción en la obesidad por vía de la reducción de tanto el deseo por el alimento (saciedad) como los cambios en el metabolismo del consumo calórico (por ejemplo, la formación de tejido graso, la conversión del glicógeno y el índice de gasto energético).

15 Por lo tanto, existe la necesidad de una composición química de materia que provea un medio para controlar el apetito y sea capaz de reducir la obesidad en humanos; dicho compuesto debe actuar selectivamente como un antagonista de la MCH sin tener una afinidad por 20 los receptores 5-HT.

1. G. Curzon y col., *Trends Pharmacol Sci*, 13: 21-25 (1998).

RESUMEN DE LA INVENCION

25

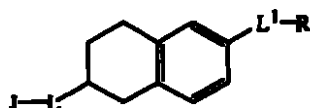
La presente invención satisface las necesidades antes mencionadas en que ha sido descubierto

sorprendentemente que los compuestos que comprenden la presente invención son eficaces en controlar el apetito y por lo tanto la obesidad y otros trastornos relacionados con el apetito. También se ha descubierto sorprendentemente
5 que los compuestos de la presente invención tienen alta afinidad por los receptores MCH-1R pero exhiben poca o mínima afinidad por los receptores 5-HT_{2c}.

La presente invención abarca tres aspectos principales, cada uno de los cuales tiene sus propias
10 categorías, aspectos, iteraciones y ejemplos iterativos específicos separados. Los aspectos principales de la presente invención incluyen:

- 15 i) Nuevas composiciones de materia que son antagonistas selectivos de los receptores MCH-1R sobre los receptores 5-HT_{2c};
- ii) composiciones o composiciones farmacéuticas (matrices) que comprenden dichas composiciones de materia; y
- 20 iii) métodos para controlar, disminuir, prevenir o aliviar los síntomas de enfermedades o trastornos, los cuales son controlables mediante la administración de dichas composiciones de materia a un humano o mamífero, sea que dicha
25 composición de materia se administre sola o en una composición o dentro de una composición farmacéutica (matriz).

El primer aspecto de la presente invención en su totalidad se refiere a compuestos que incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, los cuales tienen
5 la fórmula:



10 en donde J es una unidad que contiene por lo menos un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R es una unidad de amino que tiene la fórmula:



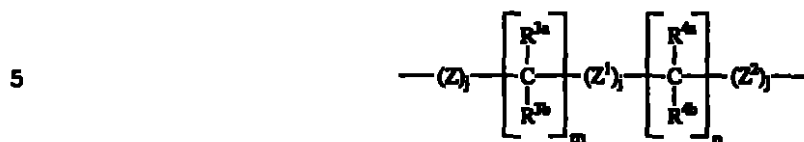
15

R¹ y R² cada una se selecciona independientemente de:

- i) Hidrógeno;
- ii) -OH;
- 20 iii) alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- iv) alquenilo C₂-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; y
- v) R¹ y R² se pueden tomar juntos para formar
25 un anillo heterocíclico o de heteroarilo, sustituido o no sustituido, que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo;

17
15

L y L¹ son grupos de enlace cada uno de los cuales tiene independientemente la fórmula:



Z, Z¹, y Z² cada uno independientemente es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- 10
- i) -NR⁵-;
 - ii) -O-;
 - iii) -SO₂-;
 - iv) -NR⁵SO₂-; y
 - v) -SO₂NR⁵-;

15 cada uno de los índices j es independientemente 0 ó 1;

cada R⁵ es independientemente:

- i) Hidrógeno; o
 - ii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- 20 R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b} cada uno independientemente es:

- i) Hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- 25 v) alquilo C₁-C₄ sustituido por halógeno, lineal, ramificado o cíclico;
- vi) alcoxi C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;

18
16

vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar juntos para formar una unidad que tiene la fórmula: $C=X$ en donde X es O, S o NR^5 ; y

viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntas para formar un enlace doble; los índices m y n cada uno independientemente es de 0 a 5.

El segundo aspecto principal de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden:

- a) Una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de la hormona concentradora de melanina según la presente invención; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El tercer aspecto principal de la presente invención se refiere a los métodos de uso. Como se describe más adelante, los compuestos de la presente invención son eficaces para controlar el apetito en humanos o mamíferos superiores y por lo tanto pueden servir para controlar, disminuir o de cualquier otra forma utilizarse para tratar una o más enfermedades o trastornos relacionados con el consumo de alimentos, especialmente la obesidad y las enfermedades que están relacionadas o de cualquier otra forma causadas por la obesidad, todo los cuales se logran sin estimular el

17

sistema nervioso central o la actividad periférica causada por la activación de uno o más receptores 5-HT_{2c}.

Los tres aspectos principales de la presente abarcan el descubrimiento de que los compuestos de la presente invención, además de la selectividad como antagonistas de MCH-1R, tienen propiedades farmacocinéticas y de potencia celular mejoradas. Esta ventaja se explota además para proveer un método para controlar la obesidad y el control posterior del peso después de la pérdida de peso; dicho método comprende el paso de administrar a un humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más antagonistas concentradores de melanina según la presente invención.

Estos y otros objetos, particularidades y ventajas serán evidentes para las personas de habilidad ordinaria en la industria a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente se expresan en peso a menos que se especifique de cualquier otra forma. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (°C) a menos que se indique de cualquier otra manera. Las partes relevantes de todos los documentos citados se incorporan en la presente como referencia; la cita de cualquier documento no debe interpretarse como admisión de que el mismo constituye una industria anterior respecto de la presente invención.

20
18

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

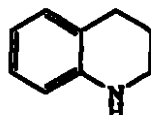
La presente invención se refiere al descubrimiento sorprendentemente de que ciertos
5 compuestos (composiciones de materia, análogos) se ligan selectivamente como antagonistas al receptor MCH-1R sin unión sustancial al receptor 5-HT_{2c}. La frase "unión selectiva" en el presente documento significa la unión al receptor MCH-1R a un nivel de por lo menos 10 veces mayor
10 que en el receptor 5-HT_{2c}. Por ejemplo, un compuesto con un IC-50 a MCH-1R de 15 nM y un IC-50 a 5-HT_{2c} de >100,000 nM sería un compuesto que es un antagonista selectivo en el receptor MCH-1R sobre el receptor 5-HT_{2c}.

La siguiente jerarquía química se utiliza en
15 toda la especificación para señalar particularmente y reivindicar claramente las unidades que comprenden la presente invención. El término "hidrocarbilo" representa cualquier molécula orgánica, grupo funcional orgánico, incluyendo las sales que comprenden átomos inorgánicos,
20 como por ejemplo sales de carboxilato, sales de amonio cuaternario o para cualquier porción, unidad, fracción y lo similar de una molécula orgánica. Se incluyen dentro del término "hidrocarbilo" los términos unidades "acíclicas" y "cíclicas" que dividen las unidades de
25 hidrocarbilo en familias cíclicas y no cíclicas. La familia de las unidades acíclicas incluyen las unidades de alquilo, alquenilo y alquinilo lineal y ramificado y

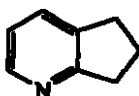
sus unidades de conexión correspondientes, como por ejemplo alquileno, alquenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), todos los cuales también pueden ser sustituidos por las sustituciones adecuadas por hidrógeno definido más
5 adelante. Se incluyen dentro de la familia de "hidrocarbilo cíclico" las unidades carbocíclicas, heterocíclicas, arilo y heteroarilo, y sus unidades de conexión correspondientes, como por ejemplo arileno (por ejemplo 1,4-fenileno), todos los cuales pueden ser
10 sustituidos mediante las sustituciones adecuadas por hidrógeno como se define más adelante. Se incluyen dentro de la definición de carbocíclico los anillos espirocíclicos, los anillos bicíclicos y los anillos bicíclicos de puente, así como anillos fusionados, como
15 por ejemplo tetralina. Los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y los anillos fusionados que comprenden un heteroátomo se dividen en categorías expresadas sobre la base de las siguientes reglas.

Para los fines de la presente invención, las
20 unidades de anillos fusionados, así como los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprenden un solo heteroátomo, serán considerados que pertenecen a la familia cíclica del anillo que contiene heteroátomo. Por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que
25 tiene la fórmula:

22
20

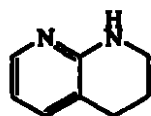


se considera, para los fines de la presente invención,
5 una unidad heterocíclica. 6,7-Dihidro-5H-[1]piridina que
tiene la fórmula:



10

se considera, para los propósitos de la presente
invención, una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad
de anillo fusionado contiene heteroátomos en un anillo
tanto saturado como de arilo, el anillo de arilo
15 predominará y determinará el tipo de categoría a la cual
se asigna el anillo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-
[1,8]naftiridina que tiene la fórmula:



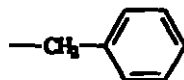
20

se considera, para los propósitos de la presente
invención, una unidad de heteroarilo.

Los compuestos de la presente invención
25 comprenden unidades de enlace. Las unidades de enlace se
pueden tomar junto con una unidad de hidrocarbilo cíclico
sustituido o no sustituido para formar una porción

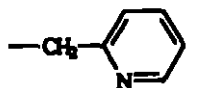
química común individual. Por ejemplo, el técnico con experiencia común en la industria se refiere a un enlace de metileno y una unidad de fenilo cuando se toman juntas como una unidad de bencilo, la cual tiene la fórmula:

5



y la cual se conoce en la presente como una unidad de "alquilenarilo". Del mismo modo, una unidad de heteroarilo tomada junto con un metileno se define en la presente invención por el término "alquilenheteroarilo" (por ejemplo, una unidad de 2-picolilo) que tiene la fórmula:

15



El término "sustituido" se usa a lo largo de toda la especificación. El término "sustituido" se define en la presente como "una porción de hidrocarbilo, sea acíclica o cíclica, la cual tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como se define más adelante. Las unidades que sustituidas por átomos de hidrógeno son capaces de reemplazar, incluyen un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de una porción de hidrocarbilo a la vez. Además, estos sustituyentes pueden

24
22

reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos
adyacentes para formar dicho sustituyente, una nueva
porción o unidad". Por ejemplo, una unidad sustituida que
requiere un solo reemplazo de átomo de hidrógeno incluye
5 halógeno, hidroxilo y lo similar. Una sustitución de dos
átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y lo
similar. La sustitución de dos átomos de hidrógeno de dos
átomos de carbono adyacentes incluye el grupo epoxi y
similares. La sustitución de tres hidrógenos incluye
10 ciano y lo similar. En la presente especificación, el
término "sustituido" se usa para indicar que una fracción
hidrocarbilo, entre otros, anillos aromáticos, cadenas
alquílicas, etc., pueden tener uno o más átomos de
hidrógeno sustituidos por un sustituyente. Cuando una
15 entidad se describe como "sustituida", pueden estar
sustituidos varios átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-
hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático
sustituido" (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una unidad de
"alquilo C₈ sustituido, 3-guanidinopropilo es una unidad
20 de "alquilo C₃ sustituido" y 2-carboxipiridinilo es una
"unidad de heteroarilo sustituido".

Aunque los átomos de hidrógeno pueden
sustituirse por cualquier unidad, los siguientes son
ejemplos no excluyentes de unidades que pueden sustituir
25 un átomo de hidrógeno sobre una unidad de hidrocarbilo
sea cíclica o acíclica:

25
23

- i) $-[C(R^6)_2]_p(CH=CH)_qR^6$; en donde p tiene un valor de 0 a 12; q es de 0 a 12;
- ii) $-C(X)R^6$;
- iii) $-C(O)OR^6$
- 5 iv) $-C(X)CH=CH_2$;
- v) $-C(X)N(R^6)_2$;
- vi) $-C(X)NR^6N(R^6)_2$;
- vii) $-CN$;
- viii) $-C(O)OM$;
- 10 ix) $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$;
- x) $-N(R^6)_2$;
- xi) $-\text{halógeno}$;
- xii) $-NR^6C(X)R^6$;
- xiii) $-NR^6C(X)N(R^6)_2$;
- 15 xiv) $-NR^6N(R^6)_2$;
- xv) $-NHOR^6$;
- xvi) $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$;
- xvii) $-NO_2$;
- xviii) $-OR^6$;
- 20 xix) $-NR^6S(O)_2R^6$
- xx) $-NR^6S(O)_2NR^6$
- xxi) $-SO_2N(R^6)_2$
- xxii) $-SO_2R^6$
- xxiii) $-SO_3M$;
- 25 xxiv) $-OSO_3M$;
- xxv) $-OP(O)(OM)_2$;
- xxvi) $-P(O)(OR^6)_2$

xxvii) $-P(O)(OM)_2$

xxiii) $-OP(O)(OR^6)_2$

xxix) y mezclas de éstos;

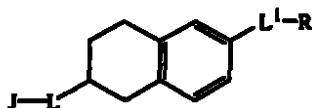
5 en donde R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{20}
 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o
 no sustituido, arilo C_6-C_{20} , alquilenarilo
 C_7-C_{20} y mezclas de éstos; M es hidrógeno o
 un catión formador de sales; Z es $=O$, $=S$,
 $=NR^6$ y mezclas de éstos.

10

Antagonistas de la hormona concentradora de melanina

Los compuestos de la presente invención son
antagonistas de la hormona concentradora de melanina y
comprenden todas las formas enantioméricas y
15 diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables
de éstas; dichos antagonistas tienen la estructura
principal de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno con la fórmula

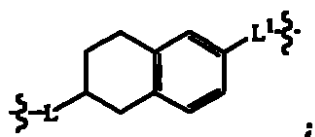
20



en donde dichos antagonistas de la hormona concentradora
de melanina tienen tres partes principales:

25 a) Un núcleo de una unidad de 1,2,3,4-
 tetrahidronaftaleno 2,6-disustituido que
 tiene la fórmula:

27
25



5 b) arilo o heteroarilo que contienen unidades J
en donde J es una unidad seleccionada de:

i) Unidades que comprenden dos anillos que
tienen la fórmula:

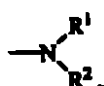


ii) unidades que comprenden un anillo que
tiene la fórmula:



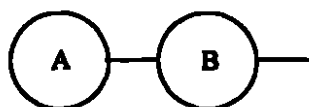
en donde A y B se definen más
adelante; y

20 c) una unidad de amino que comprende un átomo de
nitrógeno básico que tiene la fórmula:



25 Primera categoría de unidades que contienen arilo o
heteroarilo

Las unidades que contienen arilo y heteroarilo están unidas a la estructura principal de 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno en la posición 2 del anillo de diez átomos. La primera categoría de unidades que contienen arilo o heteroarilo son dos unidades de anillo que tiene la fórmula:



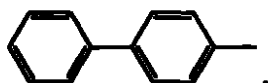
10

en donde A y B son anillos seleccionados independientemente de carbocíclico, arilo, heterocíclico y heteroarilo, siempre que por lo menos un anillo se escoja de arilo o heteroarilo.

15

El aspecto 1 de esta categoría se refiere a unidades que no tienen sustituciones para los átomos de hidrógeno en el anillo de arilo o heteroarilo.

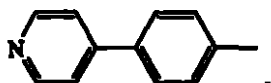
La primera iteración del aspecto 1 de la categoría 1 de las unidades que contienen arilo o heteroarilo se refiere a 4-bifenilo que tiene la fórmula:



La segunda iteración del aspecto 1 de la categoría 1 de las unidades que contienen arilo o heteroarilo se refiere a unidades que contienen una unidad de heteroarilo del anillo A y una unidad de arilo

28
27

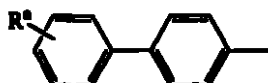
del anillo B, por ejemplo, la unidad de 4-piridin-4-ilfenilo que tiene la fórmula:



5

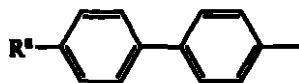
Otros ejemplos no exhaustivos de la segunda iteración del aspecto 1 incluyen 4-piridin-2-ilfenilo, 4-piridin-3-ilfenilo, 4-pirimidin-2-ilfenilo, 4-pirimidin-4-ilfenilo, 4-pirimidin-5-il-fenilo, 3-piridin-2-ilfenilo, 3-piridin-3-ilfenilo, 3-pirimidin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-4-ilfenilo y 3-pirimidin-5-il-fenilo.

El aspecto 2 de esta categoría se refiere a unidades que tienen una o más sustituciones para átomos de hidrógeno en el anillo A, por ejemplo, las unidades que tienen la fórmula:



en donde R^a representa una o más sustituciones para átomos de hidrógeno en la unidad de arilo del anillo A.

La primera iteración del aspecto 2 se refiere a unidades que tienen la fórmula:



30
28

en donde R^a se selecciona de:

- i) Flúor;
- ii) cloruro;
- iii) -NO₂;
- 5 iv) -CN;
- v) -OH;
- vi) -NH₂;
- vii) -N(CH₃)₂;
- viii) -OCH₃;
- 10 ix) -NHC(O)CH₃;
- x) -C(O)OR⁷;
- xi) -CF₃; y
- xii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ lineal,
- 15 ramificado o cíclico.

Ejemplos no excluyentes de la primera iteración del aspecto 2 incluyen 4'-fluorobifenilo, 4'-clorobifenilo, 4'-nitrobifenilo, 4'-cianobifenilo, 4'-hidroxibifenilo, 4'-metoxibifenilo, 4'-trifluorometilbifenilo y 4'-metilbifenilo.

La segunda iteración del aspecto 2 de la categoría 1 de las unidades que contienen arilo o heteroarilo se refiere a unidades de bifenilo 3'-sustituido en donde R^a es igual a como se define arriba para la primera iteración del aspecto 2 incluye 3'-fluorobifenilo, 3'-clorobifenilo, 3'-nitrobifenilo, 3'-

21
29

cianobifenilo, 3'-hidroxibifenilo, 3'-metoxibifenilo, 3'-trifluorometilbifenilo y 3'-metilbifenilo.

La tercera iteración del aspecto 2 de la categoría 1 de las unidades que contienen arilo o heteroarilo se refiere a unidades de 2'-sustituido-bifenilo en donde R^a es igual como se define arriba para la primera iteración del aspecto 2. Ejemplos no excluyentes de la tercera iteración del aspecto 2 incluyen 2'-fluorobifenilo, 2'-clorobifenilo, 2'-nitrobifenilo, 2'-cianobifenilo, 2'-hidroxibifenilo, 2'-metoxibifenilo, 2'-trifluorometilbifenilo y 2'-metilbifenilo.

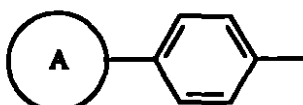
La cuarta iteración del aspecto 2 de la categoría 1 de las unidades que contienen arilo o heteroarilo se refiere a unidades de di-sustituido-bifenilo del anillo A en donde R^a es igual como se define arriba para la primera iteración del aspecto 2. Ejemplos no excluyentes de la cuarta iteración del aspecto 2 incluyen 2',4'-difluorobifenilo, 2',4'-dicloro-bifenilo, 2',4'-dinitrobifenilo, 2',4'-dicianobifenilo, 2',4'-dihidroxibifenilo, 2',4'-dimetoxibifenilo, 2',4'-ditrifluorometilbifenilo, 2',4'-dimetilbifenilo, 3',4'-difluorobifenilo, 3',4'-dicloro-bifenilo, 3',4'-dinitrobifenilo, 3',4'-dicianobifenilo, 3',4'-dihidroxibifenilo, 3',4'-dimetoxibifenilo, 3',4'-ditrifluorometilbifenilo, 3',4'-dimetilbifenilo, 3',5'-difluorobifenilo, 3',5'-dicloro-bifenilo, 3',5'-dinitrobifenilo, 3',5'-dicianobifenilo, 3',5'-

32
30

dihidroxibifenilo, 3',5'-dimetoxibifenilo, 3',5'-
ditrifluorometilbifenilo, 3',5'-dimetilbifenilo, 2'-
fluoro-4'-metilbifenilo, 2'-cloro-3'-metilbifenilo, 2'-
metil-3'-clorobifenilo, 2'-ciano-4'-fluorobifenilo y 2'-
5 metil-4'-hidroxibifenilo.

El aspecto 3 de esta categoría se refiere a
unidades que tienen un anillo A de heteroarilo o
heterocíclico; dichas unidades tienen la fórmula:

10



en donde A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo
sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que
15 comprende piridinilo, pirimidinilo, triazinilo,
piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furanilo,
tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo,
[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, isoxazolilo,
oxazolilo y tiazolilo.

20 Otros aspectos de la categoría 1 de las unidades
que contienen arilo o heteroarilo incluyen:

i) Unidades en donde uno o más átomos de
hidrógeno de un anillo A de heteroarilo o
heterocíclico, por ejemplo, las unidades que
25 comprenden el aspecto 3 antes mencionado son
sustituidas por una o más R^a unidades como se
definió anteriormente;

- ii) unidades en donde uno o más átomos de hidrógeno de un anillo A y un anillo B de heteroarilo son sustituidos por una o más unidades R^a;
- 5 iii) unidades en donde uno o más átomos de hidrógeno de un anillo A de heteroarilo son sustituidos por una o más unidades R^a como se definió anteriormente; y
- 10 iv) unidades en donde el anillo A es un anillo heterocíclico y el anillo B es un anillo de arilo, cualquiera de las cuales puede ser sustituido con una o más unidades R^a.

Segunda categoría de las unidades que contienen arilo o
15 heteroarilo

La segunda categoría de las unidades que contienen arilo o heteroarilo tiene la fórmula:

20



en donde A es una unidad de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

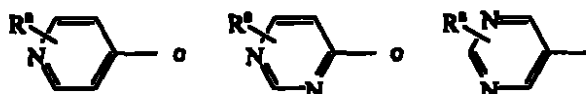
El aspecto 1 de esta categoría se refiere a
25 unidades que tienen una sustitución individual para el hidrógeno en un anillo de fenilo; dichas unidades tienen la fórmula:



en donde R^a se selecciona de:

- 5 i) Flúor;
 ii) cloruro;
 iii) $-NO_2$;
 iv) $-CN$;
 v) $-OH$;
10 vi) $-CF_3$; and
 vii) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico.

El aspecto 2 de esta categoría se refiere a unidades que tienen una sustitución individual para el hidrógeno en un anillo de heteroarilo, por ejemplo las
15 unidades que tienen la fórmula:



20 en donde R^a es igual como se definió anteriormente para el aspecto 1 de esta categoría.

Unidades de amino que comprenden un átomo de nitrógeno básico

25 Un tercer elemento principal de los antagonistas de la MCH de la presente invención se refiere a las

unidades de amino R que comprenden un átomo de nitrógeno básico que tiene la fórmula:



5

la cual está enlazada a la unidad de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno mediante una unidad de enlace L¹.

R¹ y R² cada una independientemente se selecciona de:

- 10 i) Hidrógeno;
- ii) hidrocarbilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido lineal, ramificado o cíclico;
- iii) arilo sustituido o no sustituido; o

R¹ y R² se pueden tomar juntos para formar un anillo
15 heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 8 átomos.

El aspecto 1 de las unidades R se refiere a las unidades en donde R¹ y R² cada una independientemente es hidrógeno o hidrocarbilo C₁-C₈ lineal.

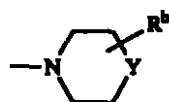
20 La primera iteración del aspecto 1 se refiere a R¹ y R² cada una independientemente se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo. Esta iteración incluye unidades de amino seleccionadas de -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃) y -N(CH₂CH₃)₂.

25 Otras iteraciones de este aspecto incluyen unidades de alquilo que tienen más de tres átomos de carbono, por ejemplo -NH[CH(CH₃)₂] y -N[CH(CH₃)₂]₂.

El aspecto 2 de las unidades R se refiere a unidades en donde R^1 y R^2 se toman juntas para formar un anillo heteroacíclico que tiene de 3 a 8 átomos. Ejemplos no excluyentes de anillos que se pueden formar de R^1 y R^2 incluyen: aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, pyrazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-sustituido-piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo y morfolin-4-ilo.

Las iteraciones del aspecto 2 se refieren al valor de Y como se describe más adelante e incluyen unidades de heterocíclico sustituido o no sustituido que tienen la fórmula:

15



R^b representa una o más sustituciones para hidrógeno como se definió arriba; Y es $-C(R^b)_2-$, $-NR^b-$, $-O-$ o $-S-$; R^b es alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido heteroarilo.

Ejemplos no excluyentes de las unidades R que comprenden la primera iteración del aspecto 2 en donde Y es $-C(R^b)_2-$ son las unidades seleccionadas de piperidina, 2-metilpiperidina, 3-piperidina, 4-metil-piperidina y 2,6-dimetilpiperidina.

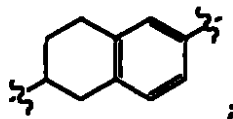
37
35

Ejemplos no excluyentes de las unidades R que comprenden la segunda iteración del aspecto 2 en donde Y es -NR⁸- son las unidades seleccionadas de piperazina, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluorofenil)piperazin-1-ilo y 4-(3-trifluoro-metil)fenilpiperazin-1-ilo.

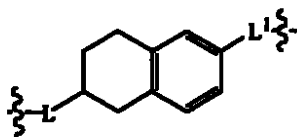
Ejemplos no excluyentes de las unidades R que comprenden la tercera iteración del aspecto 2 en donde Y es -O- incluyen morfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo y lo similar.

Unidades de núcleo de 1,2,3,4,-tetrahidronaftaleno

El tercer elemento principal de los antagonistas de la MCH de la presente invención es la unidad de núcleo de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno 2,6-disustituido que tiene la fórmula:



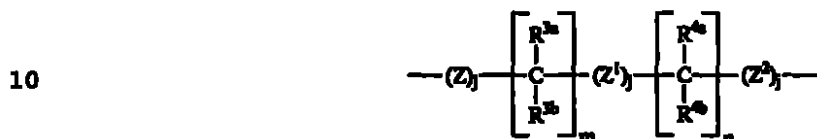
el cual cuando se toma junto con los grupos de enlace L y L¹ como se define más adelante, forma la estructura de núcleo de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno con la fórmula



28
36

Unidades de enlace

L y L¹ son grupos de enlace que sirven para unir las unidades J y R la estructura principal del anillo de tetrahidronaftaleno, así como los anillos A y B, los
5 cuales comprenden las unidades J de la presente invención. Cada L y L¹ se selecciona independientemente y se define por la fórmula:



Z, Z¹, y Z² son unidades que comprenden heteroátomos y cada una se selecciona independientemente del grupo que
15 comprende:

- i) -NR⁵-;
- ii) -O-;
- iii) -SO₂-;
- iv) -NR⁵SO₂-; y
- 20 v) -SO₂NR⁵-;

y para cada uno de Z, Z¹, y Z², el índice j es independientemente 0 ó 1. Cuando j es 0 a Z, Z¹ o Z² en particular está ausente; cuando j es 1 la unidad Z, Z¹, o Z² está presente.

25 Para las unidades Z, Z¹, y Z² antes mencionadas, cada R⁵ es independientemente:

- i) Hidrógeno; o

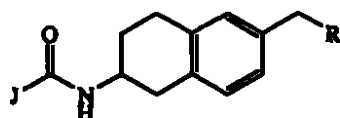
ii) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico.

Las unidades R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} cada una está unida a un átomo de carbono y cada una independientemente se selecciona del grupo que comprende:

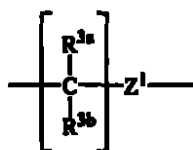
- 5 i) Hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- 10 v) alquilo C_1-C_4 sustituido por halógeno, lineal, ramificado o cíclico;
- vi) alcoxi C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar juntos para formar una unidad que tiene la
- 15 fórmula: $C=X$ en donde X es O, S o NR^5 ; y
- viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntas para formar un enlace doble;
- los índices m y n cada uno
- 20 independientemente es de 0 a 5.

El primer aspecto de las unidades de núcleo de la presente invención se refiere a estructuras que tienen la fórmula:

25



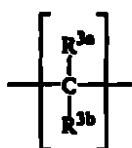
en donde L es una unidad que tiene la fórmula:



5

en donde R^{3a} y R^{3b} se toman juntas para formar una unidad de carbonilo, $C=O$ y la unidad Z^1 tiene la fórmula $-NR^5-$ en donde R^5 es hidrógeno; L^1 tiene la fórmula:

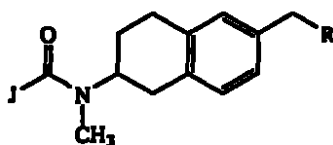
10



15 en donde R^{3a} y R^{3b} cada uno es hidrógeno.

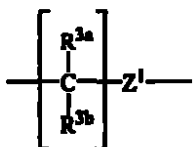
El segundo aspecto de las unidades de núcleo de la presente invención se refiere a estructuras que tienen la fórmula:

20



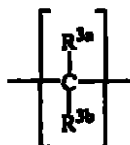
en donde L es una unidad que tiene la fórmula:

25



en donde R^{3a} y R^{3b} se toman juntas para formar una unidad de carbonilo, $C=O$ y la unidad Z^1 tiene la fórmula $-NR^5-$ en donde R^5 es metilo; L^1 tiene la fórmula:

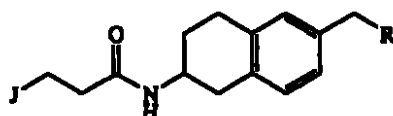
5



en donde R^{3a} y R^{3b} cada uno es hidrógeno.

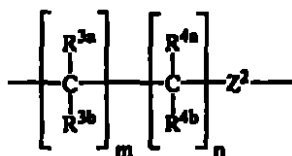
El tercer aspecto de las unidades de núcleo de la presente invención se refiere a estructuras que tienen la fórmula:

15



en donde L es una unidad que tiene la fórmula:

20



en donde el índice m es igual a 2, de modo que dos unidades que comprenden R^{3a} y R^{3b} están presentes, y todas las unidades R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno; el índice n es igual a 1, R^{4a} y R^{4b} se toman juntas para formar una unidad de carbonilo, $C=O$ y la unidad Z^2 tiene la fórmula $-NR^5-$ en

donde R^5 es hidrógeno (Z y Z^1 están ausentes y sus respectivos índices j son igual a 0); L^1 tiene la fórmula:



en donde R^{3a} y R^{3b} cada uno es hidrógeno.

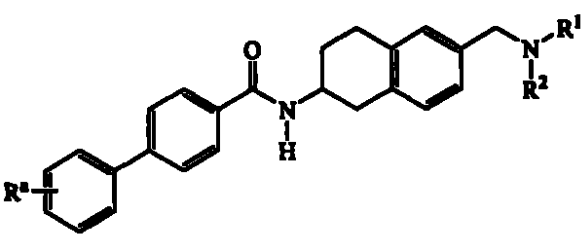
10 CATEGORÍAS DE ANÁLOGOS

Los análogos (compuestos) de la presente invención se ordenan en varias categorías a fin de ayudar al formulador en la aplicación de una estrategia racional de síntesis para la preparación de análogos que no se ejemplifican aquí de manera explícita. La disposición en categorías no implica un aumento o disminución de la eficacia o utilizada de cualquiera de las composiciones de materia, las composiciones o los métodos que se describen en el presente documento.

20 La categoría I de la presente invención se refiere a compuestos con una estructura principal que tiene la fórmula:



El primer aspecto de la categoría I se refiere a (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amidas del ácido R^a-sustituido-bifenil-4-carboxílico que tiene la fórmula:



en donde R¹ y R² cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃ lineal o ramificado y las unidades de bifenilo R^a sustituido se definen aquí en el Cuadro I.

CUADRO I

Núm.	Unidad que contiene R ^a	R ¹	R ²
1	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-H
2	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₃
3	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
4	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
5	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
6	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
7	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
8	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
9	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
10	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
11	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
12	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
13	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-H
14	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₃
15	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
16	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

44
42

5	17	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
	18	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
	19	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
	20	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	21	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
	22	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
	23	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	24	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
	25	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-H
	26	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH ₃
10	27	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
	28	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	29	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
	30	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
	31	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
	32	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	33	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
	34	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
	35	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	36	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
15	37	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-H
	38	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH ₃
	39	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
	40	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	41	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
	42	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
	43	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
	44	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	45	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
	46	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
20	47	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	48	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
	49	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-H
	50	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH ₃
	51	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
	52	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	53	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
	54	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
	55	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
	56	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
25	57	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
	58	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
	59	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

5

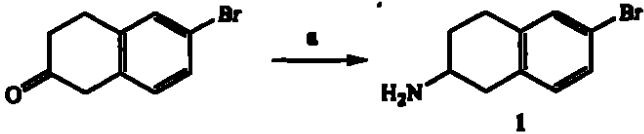
60	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH (CH ₃) ₂
61	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-H
62	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH ₃
63	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
64	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
65	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH (CH ₃) ₂
66	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
67	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
68	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
69	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH (CH ₃) ₂
70	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
71	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
72	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH (CH ₃) ₂

10

os compuestos que comprenden la categoria I de la presente invención se pueden preparar adecuadamente mediante los procedimientos esbozados más adelante en el esquema I y el esquema II.

15

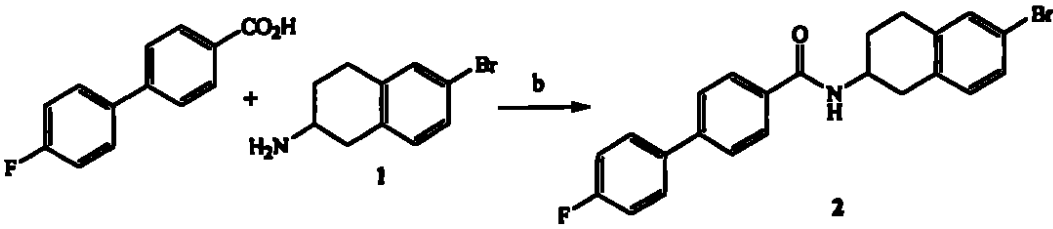
Esquema I



20

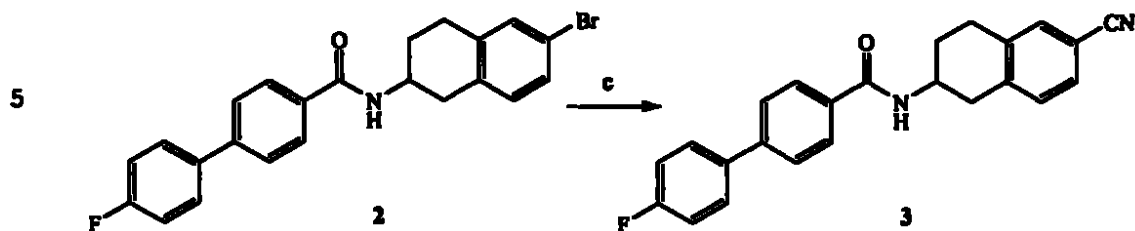
Reactivos y condiciones: (a) NaCNBH₃, NH₄OH, MeOH; temperatura ambiente, 20 h.

25

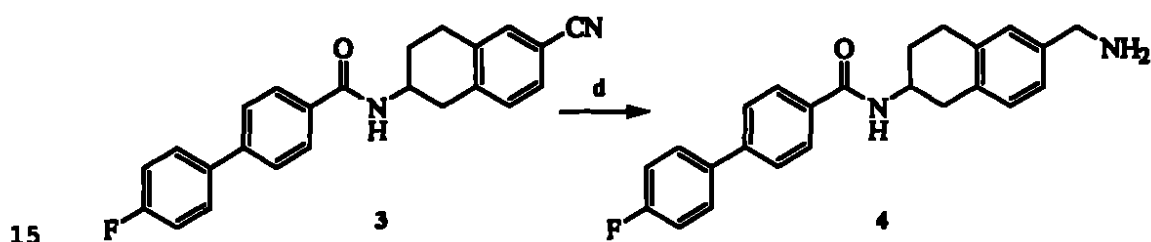


46
44

Reactivos y condiciones: (b) EDCI, HOBT, TEA, DMF; temperatura ambiente, 2 h.



Reactivos y condiciones: (c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (p-tolyl) $_3\text{P}$, Et_2Zn , $\text{Zn}(\text{CN})_2$, NMP; 55 °C, 0.5 hr.



Reactivos y condiciones: (d) H_2 , Raney Ni, NH_4OH , DMF; temperatura ambiente, 18 h.

20 EJEMPLO 1

Preparación de (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (4):

Preparación de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (1): Este material está comercialmente disponible; sin embargo, se puede preparar exitosamente mediante el siguiente procedimiento. A una solución de 6-

25

45

bromo 2-tetralona (0.288 g, 1.280 mmol) y NH_4OAc (0.986 g, 10 eq.) en MeOH (40 mL) se añade NaCNBH_3 (0.097 g, 1.2 eq) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agita a esa temperatura durante 20 horas y luego se acidifica con 0.1 M HCl a pH 2.0. La mezcla se extrae dos veces con CH_2Cl_2 . La capa acuosa se basicifica con 1.0 N NaOH a pH 10 luego se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Los extractos se secan sobre MgSO_4 anhidro y se concentran en vacío para producir 0.8 g (44 % de rendimiento) del producto deseado en forma de aceite amarillo que se utiliza sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.35 (m, 8H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 3.9$; 16.2 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 9.9$; 16.2 Hz, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 137.3; 131.5; 131.4; 130.9; 120.1; 47.4; 26.9; 26.7; LRMS: 226.1 (M+H), 209 (M+H-NH₃).

Preparación de (6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (2): una solución de sal de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina trifluoroacetato, 1 (0.222 g, 0.661 mmol), ácido 4'-fluoro-fenil-4-benzóico (0.21 g, 1.5 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (0.134 g, 1.5 eq.), trietilamina (0.187 mL, 2 eq.) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.189 g, 1.5 eq.) en DMF (5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla luego se diluye con EtOAc, se lava con una solución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre MgSO_4 anhidro y

se concentra al vacío para dejar un residuo crudo que se tritura con MeOH para producir 0.312 g (75 % de rendimiento) del producto deseado en forma de sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, THF-D8) δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.90-7.32 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 5.1; 16.5 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.80-2.92 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, THF-D8) δ 46.9; ^{13}C NMR (75 MHz, THF-D8) δ 166.0; 165.8; 162.2; 142.8; 139.0; 137.0; 135.0; 131.8; 131.4; 129.3; 129.1; 128.3; 126.8; 119.7; 116.1; 115.8; 46.3; 35.5; 29.3; 28.5; LRMS: 424.1 (M+H).

Preparación de (6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (3): Una solución desgasificada de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.078 g, 0.35 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0.422 g, 1.39 mmol) en *N*-metil pirrolidinona (5 mL) se calienta a 55 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añade dietilzinc (II) (1.0M en hexano, 0.69 mL, 0.69 mmol) y la mezcla se mantiene a 55 °C durante 30 minutos adicionales. Una solución premezclada de (6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico 2 (1.470 g, 3.464 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.405 g, 3.46 mmol) en *N*-metil pirrolidinona (5 mL) se añade a la mezcla anterior por medio de una cánula. La mezcla de reacción luego se calienta a 60 °C durante la noche. Una vez que se enfría,

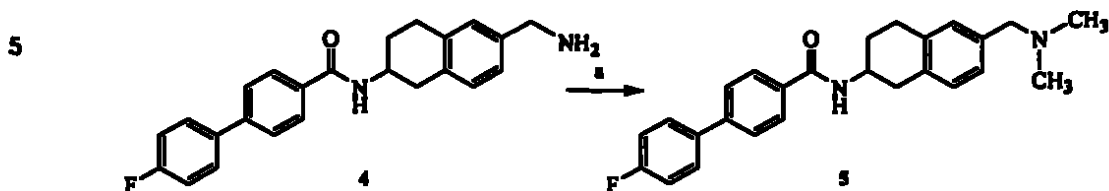
49
47

el producto deseado luego se precipita añadiendo MeOH para producir 1.43 g (rendimiento cuantitativo) de un sólido blancuzco. ^1H NMR (300 MHz, DMF-D7) δ 8.78 (d, $J = 7.5$ Hz; 1H), 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.98-8.04 (m, 4H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMF-D7) δ 166.2; 162.6; 142.3; 142.0; 138.1; 134.2; 132.8; 130.7; 129.5; 129.4; 128.4; 126.9; 119.8; 116.3; 116.0; 109.7; 45.9; 30.4; 28.7; 28.0; LRMS: 371.3 (M+H).

Preparación de (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (4): Una suspensión de (6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, 3 (1.430 g, 3.514 mmol), Raney-Ni (0.5 g) y 28 % NH_4OH (1.0 mL) en DMF (25 mL) se hidrogena durante 18 horas. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra al vacío para producir 1.352 g (94 % de rendimiento) del producto deseado. ^1H NMR (300 MHz, DMF-D7) δ 8.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.72-7.85 (m, 4H), 7.35 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.95-7.23 (br, 3H), 4.20-4.42 (m, 1H), 3.12-3.24 (br, 2H), 2.90-3.08 (m, 4H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMF-D7) δ 166.2; 164.8; 142.6; 136.8; 135.8; 134.5; 133.8; 129.6; 129.4; 129.3; 128.5; 127.0; 125.6; 116.4; 116.1; 64.0; 46.9; 34.2; 28.7; 28.0; ^{19}F NMR (282 MHz, DMF-D7) δ 46.6; LRMS:

375.3 (M+H), 358.3 (M+H-NH3), HRMS: calculado: para C₂₄H₂₄FN₂O 375.1873; se determinó: 375.1866.

Esquema II



Reactivos y condiciones: (a) NaBH(OAc)₃, HCHO,
10 DMF; temperatura ambiente, 20 h.

EJEMPLO 2

Preparación de (6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (5): Una solución de (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, 4 (0.040 g, 0.11 mmol), 37 %
15 formaldehído acuoso (0.052 mL, 0.64 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0.091 g, 0.43 mmol) en DMF (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto luego se aísla de la matriz de reacción mediante HPLC preparatorio de fase inversa utilizando CH₃CN-H₂O (0.1 % TFA) como eluyente para producir 18 mg (45 % de rendimiento) del producto deseado en forma de sólido espumoso. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.89
20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 4.33 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.81-3.20 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.15 (br, 1H), 1.88 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 166.3;

51
49

163.1 (d, $J = 243.6$ Hz), 142.6; 137.1; 136.7; 136.5;
134.4; 133.6; 130.6; 129.7; 129.6; 129.5 (d, $J = 8.6$ Hz),
128.6; 127.0; 117.1 (d, $J = 20.6$ Hz), 65.8; 48.8; 46.7;
35.6; 29.4; 28.7; ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ 46.0; LRMS:
5 403.6 (M+H); HRMS: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}$: 403.2186
(M+H); determinación: 403.2116.

Para los compuestos que comprenden el primer
aspecto de la categoría I en donde R^1 y R^2 son unidades
alquilo diferentes a metilo, el técnico puede sustituir
10 otros aldehidos por formaldehído en el esquema II,
preparación del compuesto 5, como por ejemplo acetaldehído
o cetonas, por ejemplo acetona en el caso de unidades de
isopropilo. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la
estequiometría de los reactivos, especialmente en el caso
15 de las unidades no equivalentes de R^1 y R^2 y para ajustar
las condiciones de la aminación reductiva en general.

Los siguientes son ejemplos no excluyentes del
primer aspecto de la categoría I según la presente
invención.

20 [6-(isopropilamino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz,
2H), 7.15 (m, 4H), 7.10 (m, 5H), 4.20 (m, 1H), 4.03 (s,
2H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 4.8; 16.3$ Hz, 1H), 2.89
25 (dd, $J = 4.3; 8.3$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J = 10.5; 16.5$ Hz,
1H), 2.11 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.3; 162.4 (d, $J = 88.0$ Hz),

52
50

144.9; 138.4; 138.2; 137.9; 134.9, 131.6; 131.5; 130.8;
130.5 (d, J = 8.1 Hz), 129.5; 128.6; 128.3; 117.2 (d, J =
21.7 Hz), 52.1; 49.9; 48.3; 36.5; 30.5; 29.9; 19.6; ¹⁹F NMR
(282 MHz, CD₃OD) δ 46.0; LRMS: 417.1 (M+H); HRMS: calculado
5 para C₂₇H₂₉FN₂O: 417.2342 (M+H); determinación: 417.2362.

(6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico:
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74-
7.64 (m, 4H), 7.31-7.12 (m, 5H), 4.43-4.22 (m, 1H), 4.39
10 (singlete superpuesto, 2H), 3.28-3.13 (m, 5H), 3.06-3.02
(m, 2H), 2.92 (dd, J = 16.3; 10.5 Hz, 1H), 2.37-2.16 (m,
1H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ¹³C NMR
(75 MHz, CD₃OD) δ 169.7; 164.5 (d, J = 246 Hz), 144.7;
138.7; 138.4; 137.7; 134.7; 132.5; 131.5; 130.2 (d, J =
15 8 Hz, 2C), 129.5; 129.2 (2C), 128.7; 128.1 (2C), 116.9 (d,
J = 22 Hz, 2C), 57.2; 48.0 (2C), 47.9; 36.3; 30.2; 29.6;
9.2 (2C). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ 45.9. LRMS calculado
para C₂₈H₃₂FN₂O (M+H): 431.25; determinación: 431.29.

(6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
20 (2S)-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-
carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (d, J =
8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82-7.76
(multiplete, 4H), 7.30-7.23 (multiplete, 3H), 4.32
(multiplete, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.23-3.19 (multiplete,
25 5H), 3.05-3.01 (multiplete, 2H), 2.95-2.82 (serie de
multipletes, 2H), 2.29 (multiplete, 1H), 1.35 (t, J =

51

7.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 169.6; 145.2; 144.0, 138.7; 138.4; 135.7; 132.5; 131.5; 129.5; 129.4; 128.9; 128.7; 128.5; 127.0, 57.2; 48.0; 47.5; 36.3; 30.2; 29.6;

9.2. LRMS: 481.3 (M+H); HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$:
5 481.2467 (M+H); determinación: 481.2459.

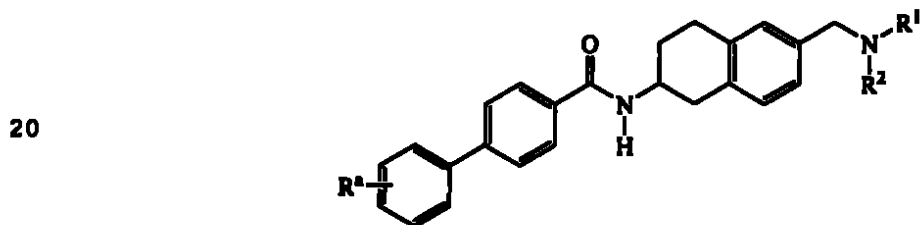
(6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, J =
8.5 Hz, 2H), 7.78-7.65 (m, 4H), 7.33-7.13 (m, 5H), 4.39-
10 4.29 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.10-3.01
(m, 2H), 2.96-2.73 (m, 1H), 2.87 (singlete superpuesto,
6H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.05-1.84 (m, 1H). LRMS calculado
para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}$ (M+H): 403.22; determinación: 402.29.

(6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
15 naftalen-(2R)-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-
bifenil-4-carboxílico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d,
J=7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 8.1 Hz,
2H), 7.82 (t, J= 8.1 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 10.2 Hz, 2H).
4.31-4.27 (multiplete, 1H), 4.27 (s superpuesto, 2H), 3.33
20 (dd, J= 3.3, 1.5 Hz, 1H), 3.06-3.02 (multiplete, 2H),
2.93-2.80 (multiplete, 1H), 2.86 (s superpuesto, 6H),
2.25-2.22 (multiplete, 1H), 1.95-1.91 (multiplete, 1H); ^{13}C
NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 169.5; 145.2; 144.0; 138.8; 138.4;
135.6; 132.5; 131.4; 129.4; 128.9; 128.5; 127.0; 126.3;
25 125.2; 124.7; 62.3; 48.0; 43.1; 36.3; 30.2; 29.6;
espectrometría de masas: LRMS:453.24.

EF
52

(6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
(2S)-il)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-
carboxílico. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz,
2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.28 (d, $J =$
5 8.4 Hz, 3H), 7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.21
(m, 5H), 3.03 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.90
(m, 1H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (281 MHz,
 CD_3OD) δ 50.5 (t, $J = 6.1$ Hz, 1F), 47.8 (d, $J = 8.9$ Hz,
1F); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 169.4, 162.2, 139.5, 138.5,
10 138.2, 135.0, 132.8, 132.3, 131.3, 130.0, 129.2, 128.6,
113.1, 112.7, 105.6, 105.3, 104.9, 57.0, 47.8, 42.1,
36.1, 30.0, 29.4, 9.0; HRMS: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$:
449.2404; determinación: 449.2390 ($\text{M}+\text{H}^+$).

El segundo aspecto de la categoría I se refiere
15 a (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amidas
del ácido R^a -sustituido-bifenil-4-carboxílico que tienen
la fórmula:



en donde R^1 y R^2 se toman juntas para formar un anillo
heteroacíclico que contiene de 3 a 8 átomos y as unidades
25 de bifenilo R^a sustituido se definen aquí en el Cuadro II.

CUADRO II

56
53

	Núm.	Unidad que contiene R ^a	Anillo R ¹ /R ²
5	73	3'-fluoro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	74	3'-fluoro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	75	3'-fluoro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	76	3'-fluoro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	77	3'-fluoro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
10	78	3'-fluoro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	79	3'-cloro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	80	3'-cloro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	81	3'-cloro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	82	3'-cloro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
15	83	3'-cloro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	84	3'-cloro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	85	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	86	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	87	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
20	88	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	89	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	90	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	91	3'-ciano-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	92	3'-ciano-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
25	93	3'-ciano-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	94	3'-ciano-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	95	3'-ciano-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	96	3'-ciano-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	97	3'-nitro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
25	98	3'-nitro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	99	3'-nitro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	100	3'-nitro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	101	3'-nitro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	102	3'-nitro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	103	3'-metoxi-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	104	3'-metoxi-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo

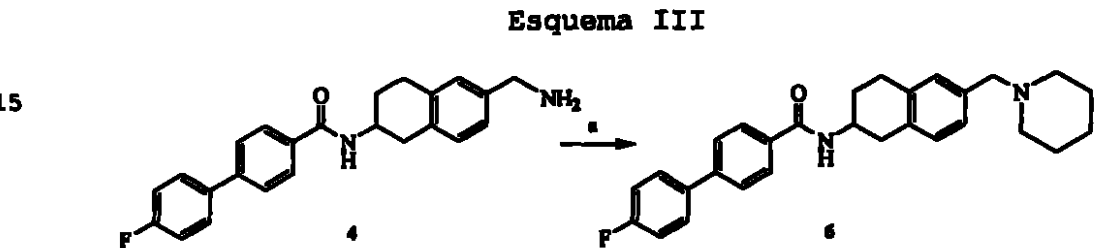
5	105	3'-metoxi-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	106	3'-metoxi-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	107	3'-metoxi-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	108	3'-metoxi-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	109	4'-fluoro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
10	110	4'-fluoro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	111	4'-fluoro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	112	4'-fluoro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	113	4'-fluoro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	114	4'-fluoro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
15	115	4'-cloro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	116	4'-cloro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	117	4'-cloro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	118	4'-cloro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	119	4'-cloro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
20	120	4'-cloro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	121	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	122	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	123	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	124	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
25	125	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	126	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	127	4'-ciano-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	128	4'-ciano-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	129	4'-ciano-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	130	4'-ciano-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	131	4'-ciano-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	132	4'-ciano-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	133	4'-nitro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	134	4'-nitro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	135	4'-nitro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	136	4'-nitro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	137	4'-nitro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo

57
55

5

138	4'-nitro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
139	4'-metoxi-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
140	4'-metoxi-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
141	4'-metoxi-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
142	4'-metoxi-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
143	4'-metoxi-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
144	4'-metoxi-4-bifenilo	Azepan-1-ilo

Los compuestos que comprenden el segundo aspecto de la categoría I de la presente invención se pueden preparar adecuadamente mediante el procedimiento esbozado más adelante en el esquema III comenzando con el intermedio 4.



Reactivos y condiciones: (a) 1,5-dibromopentano, K_2CO_3 , DMF; temperatura ambiente, 18 h.

EJEMPLO 3

Preparación de (6-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico: Una mezcla de (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico, 4 . (0.054g, 0.14),

56

dibromopentano (0.022 mL, 0.16 mmol) y K_2CO_3 (0.099 g, 0.72 mmol) en DMF (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío para dejar un residuo
5 crudo que se purifica mediante HPLC preparatorio inverso utilizando CH_3CN-H_2O (ácido trifluoroacético al 0.1 %) para producir 36 mg (57 % de rendimiento) del producto deseado en forma de sólido espumoso. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (m, 4H), 7.25 (t, $J = 9.6$ Hz, 5H), 4.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.44-3.56
10 (m, 3H), 3.16-3.24 (br, 1H), 2.84-3.07 (m, 4H), 2.20-2.35 (br, 1H), 1.67-2.02 (m, 6H), 1.54 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.4, 164.8, 143.4, 137.4, 137.0, 130.9, 131.5, 130.0, 128.9, 128.8, 128.5, 127.9, 126.8,
15 115.8, 115.5, 60.5, 52.7, 46.6, 35.0, 28.9, 28.3, 22.9, 21.6; ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ 46.3; LRMS: 443.6 (M+H); HRMS: calculado para $C_{29}H_{32}FN_2O$: 443.2499 (M+H); determinación: 443.2506.

En lo que se refiere a compuestos incluidos por
20 el segundo aspecto de la categoría I, en donde R^1 y R^2 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, entre otros: pirrolidona, piperazina, 1H-azepina y morfolina, otros reactivos se pueden sustituir por 1,5-dibromopentano, por ejemplo 1,6-
25 dibromohexano. Sin embargo, las condiciones pueden ajustarse necesariamente por el formulador utilizando

87
57

prácticas estándar y conocidas por el técnico con experiencia.

Otros ejemplos no excluyentes de compuestos incluidos dentro de la categoría I incluyen:

- 5 (6-metilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-etilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-metiletilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
- 10 naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-propilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-dipropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
- 15 naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- [6-(diisopropilaminometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- 20 [6-(metil-isopropilaminometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- [6-(etil-isopropilaminometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-
- 25 bifenil-4-carboxílico;

60
58

(6-piperazin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico;

(6-aziridin-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-
5 naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico;

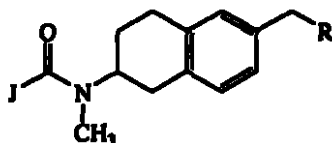
(6-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico;

10 (6-azepan-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico; y

(6-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
15 carboxílico.

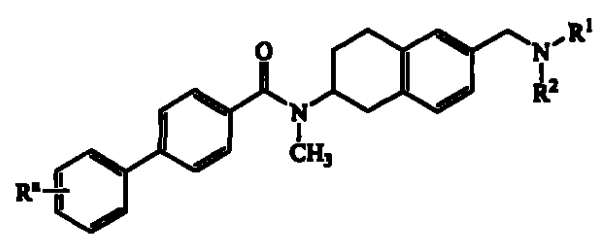
La categoría II de la presente invención se
refiere a compuestos con una estructura principal que
tiene la fórmula:

20



El primer aspecto de la categoría II se refiere
25 a [6-(R¹-alquil-R²-alquil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-
il]-metil-amidas del ácido R^a-sustituido-bifenil-4-
carboxílico que tiene la fórmula:

61
59



5

en donde R^1 y R^2 cada una independientemente es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado y las unidades de bipenilo R^4 sustituido se definen aquí en el Cuadro III

10

15

20

25

núm.	Unidad que contiene R^4	R^1	R^2
145	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-H
146	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₃
147	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
148	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
149	4'-fluoro-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
150	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
151	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
152	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
153	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
154	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
155	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
156	4'-fluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
157	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-H
158	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₃
159	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
160	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
161	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
162	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
163	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
164	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
165	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
166	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
167	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
168	2',4'-difluoro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
169	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-H
170	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH ₃
171	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
172	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

60

5

10

15

20

25

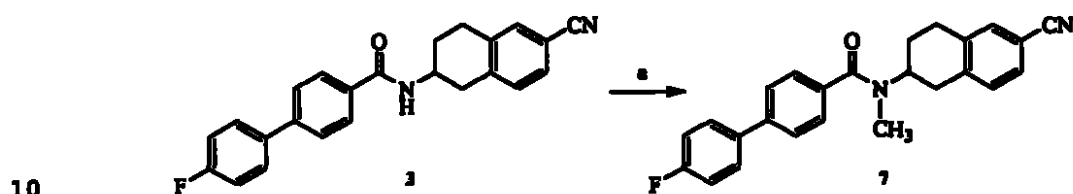
173	4'-ciano-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
174	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
175	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
176	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
177	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
178	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
179	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
180	4'-ciano-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
181	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-H
182	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH ₃
1863	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
184	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
185	4'-cloro-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
186	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
187	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
188	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
189	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
190	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
191	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
192	4'-cloro-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
193	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-H
194	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH ₃
195	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
196	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
197	4'-metoxi-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
198	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
199	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
200	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
201	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
202	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
203	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
204	4'-metoxi-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
205	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-H
206	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH ₃
207	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₃
208	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
209	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-H	-CH(CH ₃) ₂
210	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₃
211	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
212	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
213	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
214	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
215	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

61

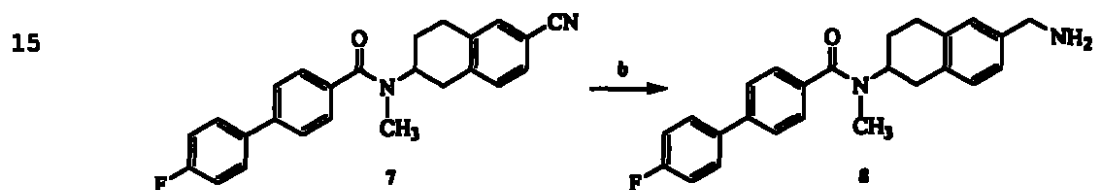
216	4'-trifluorometil-4-bifenilo	-CO ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
-----	------------------------------	----------------------------------	------------------------------------

Los compuestos que comprenden el primer aspecto de la categoría II se pueden preparar comenzando con el compuesto 4 como se esboza más adelante en el esquema II.

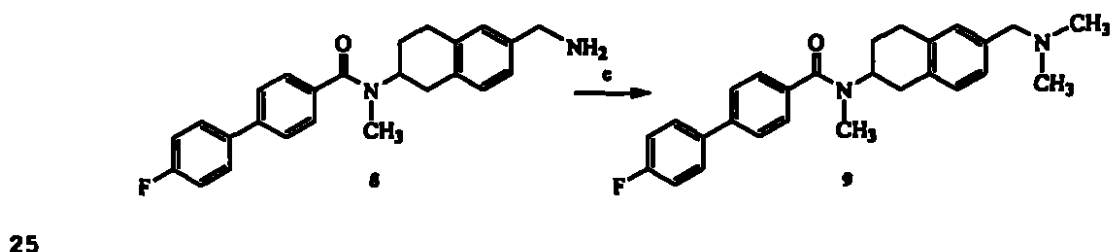
Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) CH₃I, NaH, DMF; temperatura ambiente, 0.5 h.



Reactivos y condiciones: (b) H₂, Raney Ni, NH₄OH, DMF; temperatura ambiente, 18 h.



Reactivos y condiciones: (c) NaBH(OAc)₃, HCHO, DMF; temperatura ambiente, 20 h.

64
62

EJEMPLO 4

(6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-

5 amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico(9)

Preparación de (6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (7): A una solución de (6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, 3 (0.200 g, 0.541 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se añade 60 % NaH dispersado en aceite mineral (32 mg, 1.5 eq.) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade yoduro de metilo (0.101 mL, 3 eq.) a la solución y la solución se agita durante otros 30 minutos. Una cantidad mínima de agua se añade para apagar la reacción y la mezcla se seca sobre MgSO₄ anhidro y luego se concentra al vacío para producir 0.201 g del producto deseado el cual se utiliza sin purificación adicional. LRMS: 385.22 (M+H).

20 Preparación de (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (8): Una suspensión de (6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, 7 (0.200 g, 0.521 mmol), 25 28 % NH₄OH (2 mL) y Raney Ni (0.2 g) en DMF (5 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente en una atmósfera (101 kPa) de H₂ durante 18 horas. El catalizador

63

se elimina por filtración y el filtrado se purifica cargando directamente a una columna de HPLC preparatorio eluida con CH₃CN-H₂O (0.1 % TFA) para producir 0.098 g del producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.42-7.78 (m, 6H), 7.03-7.16 (m, 5H), 4.83 (m, 1H), 3.91-4.07 (m, 3H), 2.60-3.31 (m, 6H), 2.01-2.20 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 164.7; 161.4; 160.4; 141.7; 136.4; 135.5; 131.3; 130.0; 129.1; 128.8; 128.8; 127.0; 126.3; 115.7; 115.5; 56.0; 51.2, 42.9; 31.8; 29.0; 26.9; LRMS: 411.28 (M+Na), 388.27 (M+H), 372.25 (M+H-NH₃).

Preparación de (6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (9): ¹H NMR (300 MHz, DMF-D7) δ 7.94 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 4.43 (s, 6H), 3.91 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.01-3.37 (m, 4H), 2.24 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMF-D7) δ 46.60; LRMS: 439.25 (M+Na), 417.26 (M+H), 372.18 (M+H-HN(CH₃)₂); HRMS: calculado para C₂₇H₃₀FN₂O: 417.2342 (M+H); determinación: 417.2361.

Los siguientes son ejemplos no excluyentes de compuestos según el primer aspecto de la categoría II.

(6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ 7.55 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.52 (m, 5H), 4.68 y 3.83 (2xs, 3H), 4.15 (m, 2H), 2.80-3.17 (m, 5H), 2.62-2.78 (m, 6H),

64

1.95-2.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 178.1; 164.5
(d, $J = 242$ Hz), 143.3; 138.2, 138.5; 138.0; 138.0;
132.7; 131.7; 130.4; 130.3 (d, $J = 8$ Hz), 129.8; 129.3;
128.6; 117.5 (d, $J = 22$ Hz), 62.4; 57.4; 43.3; 34.0;
5 33.4; 32.8, 30.5; LRMS: 439.25 ($\text{M}+\text{Na}$), 417.26 ($\text{M}+\text{H}$),
372.18 ($\text{M}+\text{H}-\text{HNMe}_2$); HRMS: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}$:
417.2342 ($\text{M}+\text{H}$); determinación: 417.2361.

(6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahydro-
naftalen-(2R)-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-
10 bifenil-4-carboxílico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.48-
7.82 (m, 6H), 7.06-7.45 (m, 5H), 4.85, (m, 1H), 4.16-
4.36 (m, 3H), 2.88-3.40 (m, 10H), 2.01-2.21 (m, 2H),
1.33 (br, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ 46.3; LRMS:
445.32 ($\text{M}+\text{H}$), 372.19 ($\text{M}+\text{H}-\text{Et}_2\text{NH}$);

15 (6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-
(2S)-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 4H), 7.55
(s, 2H), 7.22 (m, 5H), 4.27 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.18-
3.03 (m, 11H), 2.11 (s, 2H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR
20 (75 MHz, CD_3OD) δ 172.6, 163.1 (d, $J = 244.7$ Hz), 141.7,
136.8, 136.4, 135.3, 131.2, 130.1, 129.3, 128.7 (d, $J =$
7.9 Hz), 128.3, 127.5, 127.0, 126.9, 115.6 (d, $J =$
21.9 Hz), 65.7, 55.8, 32.4, 31.9, 31.3, 28.9, 14.3, 7.9;
 ^{19}F NMR (281 MHz, CD_3OD) δ 46.1; HRMS: calculado para
25 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}$: 445.2655; determinación: 445.2664 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65

(6-dimetilaminometil -1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 3',4'-difluoro-
bifenil-4-carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s,
2H), 7.55-7.24 (m, 8H), 4.25 (m, 2H), 3.08-2.80 (m, 14H),
5 2.09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (281 MHz, CD₃OD) δ 23.0 (s, 1F), 20.8
(s, 1F); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 173.6, 153.4, 153.3,
149.8, 141.6, 138.7, 138.0, 137.5, 137.1, 132.3, 131.2,
129.3, 128.8, 128.2, 124.5, 118.8 (d, J = 17.6 Hz), 116.9
(d, J = 18.2 Hz), 61.9, 57.0, 52.2, 42.8, 33.6, 30.0,
10 28.4; HRMS: calculado para C₂₇H₂₉F₂N₂O: 435.2248;
determinación: 435.2256 (M+H⁺).

(6-dimetilaminometil -1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 3'-
Trifluorometil-bifenil-4-carboxílico. ¹H NMR (300 MHz,
15 CDCl₃) δ 7.81-7.74 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 6H), 7.31-7.26
(m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.08-2.96 (m,
6H), 2.72 (s, 6H), 2.18-2.01 (series of m, 4H); ¹³C NMR
(75 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 140.9, 136.7, 136.2, 131.4 (2C),
131.0, 130.4 (2C), 129.4 (2C), 128.4 (2C), 127.4 (2C),
20 125.8, 124.4, 123.8, 122.2, 61.0, 54.9, 49.9, 42.1 (2C),
32.7, 29.1, 27.6; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 100.1.

(6-dimetilaminometil -1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-trifluorometil-
bifenil-4-carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.61
25 (m, 6H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19-7.15
(m, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 7H), 2.71 (s,

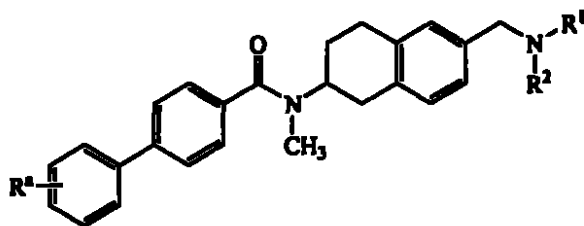
66
66

6H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.14-1.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 143.6, 140.9, 136.4, 131.4, 130.2, 129.9, 129.6, 128.4, 127.4, 126.1, 125.8, 125.7, 122.3, 61.0, 54.9, 50.1, 42.2, 31.5, 29.1, 27.5; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 100.2; MS: determinación LRMS: 467.31.

(6-diethylaminometil -1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 6H), 7.59 (s, 2H), 7.27 (m, 3H), 4.25 (d, $J = 18$ Hz, 2H), 3.16-3.01 (m, 12H), 2.11 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173.6, 145.0, 142.2, 138.6, 137.9, 137.6, 132.3, 131.3, 131.0, 130.5, 129.4, 128.7, 128.0, 127.5, 126.9, 56.9, 52.2, 47.7, 33.5, 32.9, 32.3, 29.9, 9.00; ^{19}F NMR (280 MHz, CD_3OD) δ 99.0 (s, 3F); HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OF}_3$: 495.2623; determinación: 495.2615 ($\text{M}+\text{H}^+$).

El segundo aspecto de la categoría II se refiere a [6-(R^1 -alquil- R^2 -alquil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-metil-amidas del ácido R^3 -sustituido-bifenil-4-carboxílico que tienen la fórmula:



25

en donde R¹ y R² se toman juntas para formar un anillo heteroacíclico que contiene de 3 a 8 átomos y las unidades de bifenilo R^a sustituido se definen aquí en el Cuadro IV.

5 CUADRO IV

Núm.	Unidad que contiene R ^a	Anillo R ¹ /R ²
217	3'-fluoro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
218	3'-fluoro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
219	3'-fluoro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
220	3'-fluoro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
221	3'-fluoro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
222	3'-fluoro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
223	3'-cloro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
224	3'-cloro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
225	3'-cloro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
226	3'-cloro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
227	3'-cloro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
228	3'-cloro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
229	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
230	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
231	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
232	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
233	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
234	3'-trifluorometil-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
235	3'-ciano-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
236	3'-ciano-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
237	3'-ciano-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
238	3'-ciano-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
239	3'-ciano-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
240	3'-ciano-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
241	3'-nitro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
242	3'-nitro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
243	3'-nitro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
244	3'-nitro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
245	3'-nitro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
246	3'-nitro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
247	3'-metoxi-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
248	3'-metoxi-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo

70
68

5	249	3'-metoxi-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	250	3'-metoxi-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	251	3'-metoxi-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	252	3'-metoxi-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	253	4'-fluoro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	254	4'-fluoro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	255	4'-fluoro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	256	4'-fluoro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	257	4'-fluoro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	258	4'-fluoro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
10	259	4'-cloro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	260	4'-cloro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	261	4'-cloro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	262	4'-cloro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	263	4'-cloro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	264	4'-cloro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	265	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	266	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	267	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	268	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
15	269	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	270	4'-trifluorometil-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	271	4'-ciano-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	272	4'-ciano-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	273	4'-ciano-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	274	4'-ciano-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	275	4'-ciano-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	276	4'-ciano-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	277	4'-nitro-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	278	4'-nitro-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
20	279	4'-nitro-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	280	4'-nitro-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	281	4'-nitro-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	282	4'-nitro-4-bifenilo	Azepan-1-ilo
	283	4'-metoxi-4-bifenilo	Aziridin-1-ilo
	284	4'-metoxi-4-bifenilo	Pirrolidin-1-ilo
	285	4'-metoxi-4-bifenilo	Piperidin-1-ilo
	286	4'-metoxi-4-bifenilo	Piperazin-1-ilo
	287	4'-metoxi-4-bifenilo	Morfolin-4-ilo
	288	4'-metoxi-4-bifenilo	Azepan-1-ilo

25

71
69

Los compuestos que comprenden el segundo aspecto de la categoría II se pueden preparar del intermedio 8 utilizando las condiciones encontradas en el paso a del esquema III antes mencionado. El siguiente es un ejemplo de un compuesto según el segundo aspecto de la categoría II.

(6-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (m, 6H), 7.20 (m, 5H), 4.17 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.99 (bs, 10 10H), 2.08 (s, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.47 (s, 1H); ¹⁹F NMR (281 MHz, CD₃OD) δ 46.1 (1F); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 172.6, 163.0 (d, J = 240.0 Hz), 141.6, 136.8, 136.7, 136.3, 135.4, 131.4, 130.0, 128.8 (d, J = 8.0 Hz), 128.5, 127.5, 127.0, 126.9, 115.5 (d, J = 21.9 Hz), 60.3, 55.9, 15 55.8, 52.6, 51.1, 48.7, 28.9, 22.8, 21.5; HRMS: calculado para C₃₀H₃₄FN₂O: 457.2655; determinación: 457.2637 (M+H⁺).

Otros ejemplos no excluyentes de compuestos según la categoría II de la presente invención incluyen:

(6-metilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
(6-etilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
(6-metil-etilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

70

(6-propilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-
4-carboxílico;

5 (6-dipropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-
4-carboxílico;

(6-isopropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-
4-carboxílico;

10 (6-diisopropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-
4-carboxílico;

(6-piperazin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
15 bifenil-4-carboxílico;

(6-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico;

(6-aziridin-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-
20 naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico;

(6-azepan-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico; y

25 (6-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico.

20
21

Los análogos (compuestos) de la presente invención se ordenan en varias categorías a fin de ayudar al formulador en la aplicación de una estrategia racional de síntesis para la preparación de análogos que no se ejemplifican aquí de manera explícita. La disposición en categorías no implica mayor o menor eficacia en ninguna de las composiciones de materia que se describe en este documento.

Se ha observado que en muchos casos los compuestos detallados y descritos arriba exhiben actividades (IC_{50} en la evaluación celular descrita más adelante o las que se citan en la presente) a un nivel por debajo de 1 micromol (μM).

Cada uno de los trastornos o condiciones que el formulador desea tratar puede requerir niveles o cantidades diferentes de los compuestos descritos en la presente para obtener un nivel terapéutico. El formulador puede determinar esta cantidad por medio de los procedimientos corrientes de prueba conocidos por el técnico.

La presente invención también se refiere a formas de los presentes compuestos, los cuales bajo las condiciones fisiológicas normales de humanos o mamíferos superiores liberan los compuestos que se describen en la presente. Una iteración de este aspecto incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los análogos que se describen aquí. El formulador, para los fines de compatibilidad con el modo de suministro, los excipientes

72

y lo similar, puede seleccionar si es necesario una forma de sal de los presentes análogos sobre otros, ya que los mismos compuestos son la especie activa la cual mitiga los procesos de enfermedad que se describen en la presente.

5

Formas de profármacos

Se relacionan a este aspecto las distintas formas precursoras o "profármacos" de los análogos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención como una especie química que por sí misma no es un antagonista de la hormona concentradora de melamina como se describe en la presente, pero en cambio son formas de los presentes análogos los cuales cuando se suministran a un humano o animal inferior experimentarán una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo, entre ellos las enzimas presentes en el estómago, el suero sanguíneo, dicha reacción química libera el análogo original. El término "profármaco" se refiere a las especies que se convierten en vivo en el compuesto farmacéutico activo.

Los profármacos de la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada para el formulador, por ejemplo los ésteres son formas comunes de profármacos. En el presente caso, sin embargo, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en donde un enlace covalente se divide por la acción de una enzima presente en el lugar del blanco. Por ejemplo, un enlace covalente

~~38~~
73

C-C se puede dividir selectivamente por una o más enzimas en dicho lugar del blanco, y por lo tanto se puede utilizar un profármaco en una forma diferente a un precursor fácilmente hidrolizable, como por ejemplo
5 ésteres, amidas, y lo similar.

Para los fines de la presente invención, el término "profármaco farmacéuticamente aceptable" se define aquí como un "antagonista de la hormona modificadora de melanina modificada a fin de ser transformada in vivo en
10 la forma terapéuticamente activa, sea por medio de una sola o múltiples transformaciones biológicas cuando está en contacto con los tejidos de humanos o mamíferos a los que el profármaco ha sido administrado, y sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva, y lograr el
15 resultado terapéutico deseado."

Una descripción detallada de los derivados de profármacos se pueden encontrar en las siguientes referencias que se incluyen en el presente documento:

- a) *Design of Prodrug* (Diseño de profármacos),
20 editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- b) *Methods in Enzymology* (Métodos en Enzimología), 42: 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design y Development* (Un
25 manual de diseño y desarrollo de fármacos), editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design y Application of Prodrugs"

76
74

(Diseño y aplicación de profármacos). By H. Bundgaard, 113-191 (1991);

5 d) Advanced Drug Delivery Reviews (Revisiones de suministro de fármacos avanzados), H. Bundgaard, 8: 1-38 (1992);

e) Chem Pharm Bull, N. Kakeya y col., 32, 692 (1984).

FORMULACIONES

10 La presente invención también se refiere a composiciones o formulaciones que contienen los antagonistas de la hormona concentradora de melanina según la presente invención. En general, el segundo aspecto de la presente invención se refiere a
15 composiciones farmacéuticas que comprenden:

A) una cantidad eficaz de uno o más antagonistas concentradores de melanina descritos en la presente; y

20 B) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para suministrar un producto

75

farmacéutico seguro, estable y funcional y que no sólo funcionan como una porción del portador total, sino también como medio para lograr la absorción eficaz en el recipiente del ingrediente activo. Un excipiente puede
5 desempeñar una función tan sencilla y directa como la de ser una carga inerte o la de un excipiente en el sentido que se utiliza en la presente como parte de un sistema estabilizador de pH o un recubrimiento que asegure el suministro seguro de los ingredientes en el estómago. El
10 formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención son mejores en cuanto a potencia celular, propiedades farmacocinéticas y también tienen una mejor biodisponibilidad por vía oral.

La presente invención también se refiere a
15 composiciones o formulaciones que comprenden una forma precursora o "profármaco" de los antagonistas contra la actividad de la hormona concentradora de melanina. En general, estas composiciones de la presente invención que contienen precursores están constituidas por:

- 20 A) Una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de la hormona concentradora de melanina como se describió anteriormente en la presente; y
B) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

MÉTODO DE USO

76
76

Muchos trastornos en humanos y mamíferos resultan de una excesiva masa corporal (obesidad u otros problemas causados por el sobrepeso). El control de la masa corporal es un primer paso en prevenir, así como
5 tratar eficazmente muchas enfermedades y trastornos. Entre los trastornos que son modulados, atenuados, disminuidos o de cualquier otra forma controlados por los compuestos de la presente invención, los cuales sirven como antagonistas de la actividad de la hormona
10 controladora de melanina, es la obesidad humana. Se ha demostrado que esta condición está relacionada directamente con una amplia gama de trastornos. Los compuestos de los antagonistas selectivos de la presente invención son capaces de tratar enfermedades que actúan
15 como antagonistas de la actividad de la hormona controladora de melanina con mínima, poca ó ninguna actividad que involucran el receptor 5-HT_{2c}.

Como antagonistas de la acción de la hormona controladora de melanina en el receptor de la hormona
20 controladora de melanina, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos que son mediados por la hormona controladora de melanina a través del receptor de la hormona controladora de melanina. Otros trastornos diferentes a la obesidad y las enfermedades
25 relacionadas con el consumo de alimentos que son mediados por la hormona controladora de melanina a través del receptor de la hormona controladora de melanina son las

77
77

anormalidades en la reproducción y el comportamiento sexual (disfunción sexual, erección del pene), secreción de la hormona tiroidea, diuresis y homeostasis de agua y electrolitos, procesamiento sensorial, memoria, sueño y 5 vigilia, ansiedad y depresión, convulsiones y en los tratamientos de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos. Además, los antagonistas de la hormona concentradora de melanina también son eficaces en el tratamiento de trastornos relacionados con la función 10 cardiovascular, la inflamación, la sepsis, el choque cardiogénico e hipovolémico, la atrofia muscular, el crecimiento y la reparación de los nervios, el crecimiento fetal intrauterino, y lo similar.

Los compuestos de la presente invención tienen 15 potencia celular y propiedades farmacocinéticas mejoradas y esta ventaja se aprovecha por el hecho de que el tercer aspecto de la presente invención en su totalidad se refiere a un método para controlar la obesidad y el manejo subsiguiente del peso después de la pérdida de 20 peso. Esto se logra mediante la administración a un humano o mamífero inferior una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos (análogos) como se describe en la presente. Ejemplos no excluyentes de enfermedades que son afectadas por un antagonista de la hormona controladora 25 de melanina son la obesidad y otros trastornos del peso corporal, entre otros, anorexia y caquexia.

80
78

La actividad de la hormona controladora de melanina (MCH), a la que los antagonistas de la presente invención está dirigida y como se trata anteriormente en la presente, no se limita a la modulación del consumo de alimento, ya que se han reportado efectos en el eje hipotalámico-pituitario.²

La función de la MCH en la modulación de una variedad de funciones biológicas y por lo tanto de múltiples trastornos, fue establecido primero por Hawes y col. cuando demostraron que "el receptor de la MCH se acopla a múltiples proteínas g para mediar varias diversas vías de señalización intracelular".³

La HMC se expresa en el área hipotalámica, la cual también desempeña una función importante en la regulación del sistema nervioso autónomo, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Astrand y col. demostraron que los ratones macho carentes del receptor de la hormona controladora de melanina del roedor exhibieron una frecuencia cardíaca significativamente aumentada sin ninguna diferencia importante en la presión arterial media.⁴

La utilización de antagonistas de la hormona concentradora de melanina de la presente invención afectará, por lo tanto, una variedad de enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes que resultan de trastornos del peso corporal, como por ejemplo resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de la arteria

coronaria, presión arterial elevada, hipertensión, dislipidemia, cáncer (por ejemplo, endometrial, cervical, ovárico, de los senos, prostático, de la vesícula biliar, del colon), irregularidades menstruales, hirsutismo, 5 infertilidad, enfermedades de la vesícula biliar, enfermedad pulmonar restrictiva, apnea del sueño, gota, osteoartritis, y enfermedad tromboembólica.

2. *Critical Rev. in Neurobiol.*, Nahon, 8, 221-262 (1994).

3. "The melanin-concentrating hormone receptor couples 10 to multiple gproteins to activate diverse intracellular signaling pathways" (El receptor de la hormona concentradora de melanina se acopla a múltiples proteínas g para activar diversas vías de señalización intracelular), Hawes, B. E. y col., *Endocrinology*, 141 15 (12): 4524-32 (2000).

4. "Mice lacking the Melanin Concentrating Hormone Receptor 1 demonstrate increased heart associated with altered autonomic activity" (Ratones que carecen del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina 20 exhiben un aumento del corazón asociado con la actividad autónoma alterada), Astand, A. y col., *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. May 6 (2004).

Aunque los antagonistas de la hormona concentradora de melanina de la presente invención son 25 entidades químicas distintas, el método de suministro y el método de uso se pueden acoplar a otros sistemas adecuados de suministro de fármacos. Por ejemplo, una

82
90

técnica de suministro de fármacos útil para los compuestos de la presente invención es la conjugación del compuesto a una molécula activa capaz de ser transportada a través de una barrera biológica.⁵ Un ejemplo específico
5 constituye el acoplamiento del compuesto de la invención a fragmentos de insulina para lograr el transporte a través de la barrera hematoencefálica.⁶

5. Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Research (Investigación farmacéutica)*, Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995).

10 6. Fukuta, M., y col. *Pharmaceutical Res. (Investigación farmacéutica)*, Vol. 11, págs. 1681-1688 (1994).

Para un repaso general de tecnologías para el suministro de fármacos adecuadas para los compuestos de la invención, véase:

15 Zlokovic, B. V., *Pharmaceutical Res. (Investigación farmacéutica)*, Vol. 12, págs. 1395-1406 (1995) y Pardridge, W. M., *Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 71, págs. 3-10 (1992).

Los compuestos de la presente invención que son
20 antagonistas selectivos en el receptor MCH-1R sobre el receptor 5-HT_{2c} son adecuados para utilizarse en los siguientes:

Un método para controlar el peso corporal de humanos y mamíferos superiores, el cual comprende
25 administrar a un humano o mamífero superior una cantidad eficaz de uno o más antagonistas selectivos de la presente invención, incluyendo todas las formas

enantioméricas y diastereoméricas y las sales
farmacéuticamente aceptables de éstas.

Un método para controlar la pérdida de peso en
humanos y mamíferos superiores, el cual comprende
5 administrar a un humano o mamífero superior una cantidad
eficaz de uno o más antagonistas selectivos de la
presente invención, incluyendo todas las formas
enantioméricas y diastereoméricas y las sales
farmacéuticamente aceptables de éstas.

10 Un método para controlar en humanos una o más
enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes
relacionados con el comportamiento; entre dichas
enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes se
encuentran el deterioro de la memoria (incluyendo el
15 aprendizaje), función cardiovascular, inflamación,
sepsis, choque cardiogénico e hipovolémico, disfunción
sexual, erección del pene, atrofia muscular, crecimiento
y reparación de los nervios, y el crecimiento fetal
intrauterino que comprende administrar una cantidad
20 eficaz de uno o más agonistas selectivos de la presente
invención, incluyendo todas las formas enantioméricas y
diastereoméricas y las sales farmacéuticamente
aceptables de éstas.

Un método para controlar en humanos una o más
25 enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes que
resultan de trastornos del peso corporal; entre dichas
enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes se

84
42

encuentran la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, presión arterial elevada, hipertensión, dislipidemia, cáncer endometrial, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de los senos, cáncer prostático, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del colon, irregularidades menstruales, hirsutismo, infertilidad, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad pulmonar restrictiva, apnea del sueño, gota, osteoartritis y enfermedad tromboembólica, el cual comprende administrar a un humano una cantidad eficaz de uno o más antagonistas selectivos de la presente invención, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

15

PROCEDIMIENTOS

Análisis de unión y funcionales para la hormona concentradora de melanina (MCH)

20 Los análisis de unión y funcionales in vitro se realizan en membranas derivadas de células o tejidos que expresan la MCH 1R endógena. Los análisis de unión de competencia se realizan para identificar compuestos de alta afinidad. Brevemente, la MCH radiomarcada o marcada con europio con concentraciones variables de compuesto competidor se incuba con membranas que expresan el vector. Membranas o líneas celulares de cerebro de rata,

85
83

incluyendo pero sin limitarse a células de neuroblastoma Kelly humanas, células epidermoides A-431 y células PC-12 de rata, se conoce que expresan la MCH1R endógena y se utilizan en los análisis. Se permite que proceda la unión
5 hasta alcanzar equilibrio y luego la MCH marcada ligada se separa de la MCH libre mediante la captura de membranas sobre un filtro. Los filtros se lavan para eliminar la MCH asociada libremente y se cuantifica la MCH marcada. Los datos se analizan los IC_{50} y K_i se
10 calculan para determinar la afinidad del compuesto.

Se realizan análisis de función de la MCH de forma análoga al análisis de unión. Los análisis de competencia se realizan con una sola concentración de la MCH y concentraciones variables del compuesto. La función
15 se analiza utilizando la unión de GTP o una respuesta funcional (por ejemplo, captación de calcio, activación de MAP/ERK) debido a que la MCH1R es un receptor que se acopla a la proteína $G_{i/o}$ y G_q y se ha demostrado que obtienen estas respuestas funcionales celulares. El
20 análisis se puede realizar en las mismas membranas utilizadas para los análisis de unión. Hay estuches fácilmente disponibles para medir la unión de GTP a membranas (por ejemplo, Perkin Elmer Life Sciences). Los datos se analizan y se generan valores IC_{50} para
25 determinar si el compuesto es un agonista o antagonista.

Análisis de unión para el receptor de serotonina 5-HT_{2c}

86
84

Los compuestos antagonistas de la MCH se evalúan por la unión al receptor de serotonina 5-HT_{2c} para determinar la selectividad del receptor. La actividad de unión se analiza utilizando un análisis competitivo con ³H-mesulergina (Perkin Elmer) a un ligando selectivo 5-HT_{2c} sobre membranas que contienen el receptor 5-HT_{2c}. Brevemente, 1 nM de ³H-mesulergina y concentraciones variables del compuesto se incuban con membranas del receptor 5-HT_{2c}; después de un período de incubación, las membranas se lavan y la ³H-mesulergina ligada a las membranas se mide en un contador de centelleo líquido. La cantidad de ³H-mesulergina ligada en la concentración variable del compuesto competidor se utiliza para derivar la afinidad (K_i) del compuesto para el receptor 5-HT_{2c}. Las membranas que contienen el receptor 5-HT_{2c} están fácilmente disponibles de varias compañías incluyendo Perkin-Elmer y Euroscreen.

El siguiente cuadro muestra los datos de unión de la IC₅₀ (nM) para compuestos seleccionados tanto en el receptor MCH1R como el receptor 5-HT_{2c}.

CUADRO V

Compuesto	MCH1R	5-HT2C
(6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico	60	>100,000

97
85

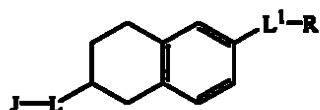
Todos los documentos citados en la Descripción detallada de la invención se incorporan en sus partes relevantes como referencia en el presente documento; la cita de cualquier documento no debe ser interpretada como
5 una admisión de que constituye una industria anterior respecto de la presente invención.

Si bien se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será evidente para los experimentados en la industria que se
10 pueden hacer varios cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, incluir en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención.

88
86

REIVINDICACIONES

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



10

caracterizado porque J es una unidad que contiene por lo menos un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R es una unidad de amino que tiene la fórmula:

15



R¹ y R² cada una se selecciona independientemente de:

20

i) Hidrógeno;

ii) -OH;

iii) alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

25

iv) alquenilo C₂-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; y

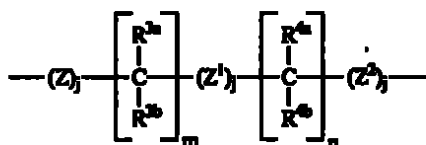
v) R¹ y R² se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo,

87
87

sustituido o no sustituido, que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo;

L y L¹ son grupos de enlace cada uno de los cuales tiene independientemente la fórmula:

5



10 Z, Z¹, y Z² cada uno independientemente es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) -NR⁵-;
- ii) -O-;
- iii) -SO₂-;
- 15 iv) -NR⁵SO₂-; y
- v) -SO₂NR⁵-;

cada uno de los índices j es independientemente

0 ó 1;

cada R⁵ es independientemente:

- 20 i) Hidrógeno; o
- ii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;

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

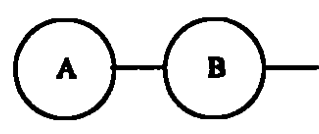
- i) Hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- 25 iii) halógeno;
- iv) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;

90
88

- v) alquilo C_1-C_4 sustituido por halógeno, lineal, ramificado o cíclico;
- vi) alcoxi C_1-C_4 lineal, ramificado, o cíclico;
- vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar juntos para formar una unidad que tiene la fórmula: $C=X$ en donde X es O, S o NR^5 ; y
- viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntas para formar un enlace doble;
- los índices m y n cada uno independientemente es de 0 a 5.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque J tiene la fórmula:

15



caracterizado además porque A y B son anillos seleccionados independientemente de carbocíclico, arilo, heterocíclico y heteroarilo, siempre que por lo menos un anillo se escoja de arilo o heteroarilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque J is bifenilo.

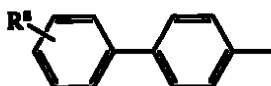
4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el anillo A

91
89

es un anillo de heteroarilo seleccionado de piridina o pirimidina.

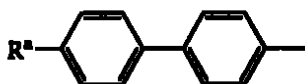
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la unidad J se selecciona de 4-piridin-2-ilfenilo, 4-piridin-3-ilfenilo, 4-pirimidin-2-ilfenilo, 4-pirimidin-4-ilfenilo, 4-pirimidin-5-il-fenilo, 3-piridin-2-ilfenilo, 3-piridin-3-ilfenilo, 3-pirimidin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-4-ilfenilo y 3-pirimidin-5-il-fenilo.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la unidad J tiene la fórmula:



caracterizado además porque R^a representa una o más sustituciones para átomos de hidrógeno en la unidad de arilo del anillo A.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la unidad J tiene la fórmula:



caracterizado además porque R^a se selecciona de:

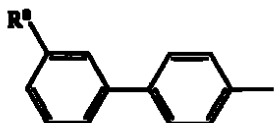
92
90

- i) Flúor;
ii) cloruro;
iii) $-\text{NO}_2$;
iv) $-\text{CN}$;
5 v) $-\text{OH}$;
vi) $-\text{NH}_2$;
vii) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
viii) $-\text{OCH}_3$;
ix) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;
10 x) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$;
xi) $-\text{CF}_3$; y
xii) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico;
 R' es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal,
ramificado, o cíclico.

15 8. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 7, caracterizado además porque J se
selecciona de 4'-fluorobifenilo, 4'-clorobifenilo, 4'-
nitrobifenilo, 4'-cianobifenilo, 4'-hidroxibifenilo, 4'-
metoxibifenilo, 4'-trifluorometilbifenilo y 4'-
20 metilbifenilo.

9. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 7, que tiene la fórmula:

25



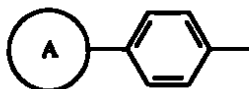
10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, seleccionado de 3'-fluorobifenilo, 3'-clorobifenilo, 3'-nitrobifenilo, 3'-cianobifenilo, 3'-hidroxibifenilo, 3'-metoxibifenilo, 3'-trifluorometilbifenilo y 3'-metilbifenilo.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque J se selecciona de 2'-fluorobifenilo, 2'-clorobifenilo, 2'-nitrobifenilo, 2'-cianobifenilo, 2'-hidroxibifenilo, 2'-metoxibifenilo, 2'-trifluorometilbifenilo, 2'-metilbifenilo, 2',4'-difluorobifenilo, 2',4'-diclorobifenilo, 2',4'-dinitrobifenilo, 2',4'-dicianobifenilo, 2',4'-dihidroxibifenilo, 2',4'-dimetoxibifenilo, 2',4'-ditrifluorometilbifenilo, 2',4'-dimetilbifenilo, 3',4'-difluorobifenilo, 3',4'-diclorobifenilo, 3',4'-dinitrobifenilo, 3',4'-dicianobifenilo, 3',4'-dihidroxibifenilo, 3',4'-dimetoxibifenilo, 3',4'-ditrifluorometilbifenilo, 3',4'-dimetilbifenilo, 3',5'-difluorobifenilo, 3',5'-diclorobifenilo, 3',5'-dinitrobifenilo, 3',5'-dicianobifenilo, 3',5'-dihidroxibifenilo, 3',5'-dimetoxibifenilo, 3',5'-ditrifluorometilbifenilo, 3',5'-dimetilbifenilo, 2'-fluoro-4'-metilbifenilo, 2'-cloro-3'-metilbifenilo, 2'-metil-3'-clorobifenilo, 2'-ciano-4'-fluorobifenilo y 2'-metil-4'-hidroxibifenilo.

92

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque J tiene la fórmula:

5



caracterizado además porque A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que comprende piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y tiazolilo.

15

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque J tiene la fórmula:

20



caracterizado además porque A es una unidad de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque J tiene la fórmula:

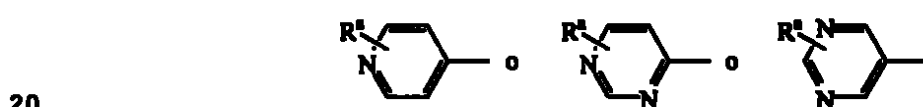
93
93



5 caracterizado además porque cada R^a se selecciona independientemente de:

- i) Flúor;
- ii) cloruro;
- iii) $-NO_2$;
- 10 iv) $-CN$;
- v) $-OH$;
- vi) $-CF_3$; y
- vii) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado, o cíclico.

15 15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque J tiene la fórmula:



20 caracterizado además porque cada R^a se selecciona independientemente de:

- i) Flúor;
- 25 ii) cloruro;
- iii) $-NO_2$;
- iv) $-CN$;

96
94

v) -OH;

vi) -CF₃; y

vii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado, o cíclico.

5 16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ y R² cada uno independientemente es hidrógeno o hidrocarbilo C₁-C₈ lineal.

10 17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque R¹ y R² cada uno independientemente se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo.

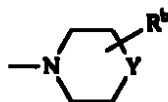
15 18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R se selecciona de -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH[CH(CH₃)₂] y -N[CH(CH₃)₂]₂.

20 19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ y R² se toman juntos para formar un anillo heteroacíclico que tiene de 3 a 8 átomos.

25 20. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque los anillos que se pueden formar de R¹ y R² se seleccionan de aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-sustituido-piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo y morfolin-4-ilo.

21. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R es una unidad de heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:

5

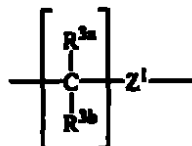


en donde R^b representa una o más sustituciones para hidrógeno; Y es $-C(R^8)_2-$, $-NR^8-$, $-O-$ o $-S-$; R^8 es alquilo, arilo o heteroarilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido.

22. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 21, seleccionado de piperazina, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluorofenil)piperazin-1-ilo, 4-(3-trifluoro-metil)fenilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, y 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo.

23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque L es una unidad que tiene la fórmula:

20



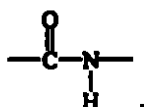
25 caracterizado además porque R^{3a} y R^{3b} se toman juntas para formar una unidad de carbonilo, $C=O$, y la unidad Z^1 tiene

la fórmula $-NR^5-$ caracterizado además porque R^5 es hidrógeno o metilo; L^1 tiene la fórmula:

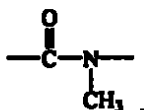


caracterizado además porque R^{3a} y R^{3b} cada uno independientemente es hidrógeno o metilo.

24. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque L tiene la fórmula:



15 25. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque L tiene la fórmula:



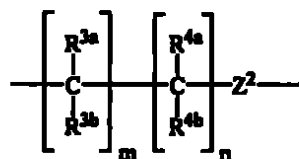
20

26. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque L^1 es $-CH_2-$.

27. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque L es una unidad que tiene la fórmula:

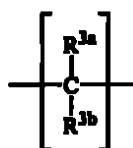
98
96

97
97



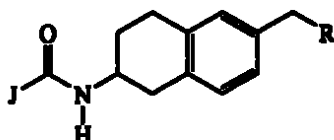
5

caracterizado además porque el índice m es igual a 2, el índice n es igual a 1, cada unidad R^{3a} y R^{3b} es hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} se toman juntas para formar una unidad de carbonilo, $C=O$ y Z^2 tiene la fórmula $-NR^5-$ caracterizado
10 además porque R^5 es hidrógeno; L^1 tiene la fórmula:



15 caracterizado además porque R^{3a} y R^{3b} cada uno es hidrógeno.

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



25

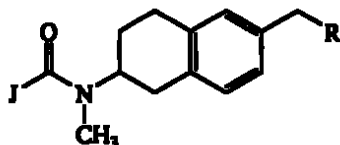
106
98

caracterizado además porque J es una unidad que contiene arilo o heteroarilo y R es una unidad de amino que comprende un átomo de nitrógeno básico.

29. Un compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 28, caracterizado además porque J se selecciona de 3'-fluorobifenilo, 3'-clorobifenilo, 3'-nitrobifenilo, 3'-cianobifenilo, 3'-hidroxibifenilo, 3'-metoxibifenilo, 3'-trifluorometilbifenilo, 3'-metilbifenilo, 4'-fluorobifenilo, 4'-clorobifenilo, 4'-
10 nitrobifenilo, 4'-cianobifenilo, 4'-hidroxibifenilo, 4'-metoxibifenilo, 4'-trifluorometilbifenilo, 4'-metilbifenilo, 2',4'-difluorobifenilo y 3',4'-difluorobifenilo.

30. Un compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 28, caracterizado además porque R se selecciona de -NH_2 , $\text{-NH(CH}_3\text{)}$, $\text{-N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-N(CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NH[CH(CH}_3\text{)}_2\text{]}$, $\text{-N[CH(CH}_3\text{)}_2\text{]}_2$, aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolín-1-ilo, imidazolidín-1-ilo, pirazolidín-1-ilo,
20 piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, 4-sustituido-piperazín-1-ilo, azepán-1-ilo y morfolín-4-ilo.

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



5 32. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 31, caracterizado además porque J se
selecciona de 3'-fluorobifenilo, 3'-clorobifenilo, 3'-
nitrobifenilo, 3'-cianobifenilo, 3'-hidroxibifenilo, 3'-
metoxibifenilo, 3'-trifluorometilbifenilo, 3'-
10 metilbifenilo, 4'-fluorobifenilo, 4'-clorobifenilo, 4'-
nitrobifenilo, 4'-cianobifenilo, 4'-hidroxibifenilo, 4'-
metoxibifenilo, 4'-trifluorometilbifenilo, 4'-
metilbifenilo, 2',4'-difluorobifenilo y 3',4'-
difluorobifenilo.

15 33. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 31, caracterizado además porque R se
selecciona de -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -
N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH[CH(CH₃)₂], -N[CH(CH₃)₂]₂,
aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-
20 pirrolin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, pyrazolidin-1-ilo,
piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-sustituido-piperazin-
1-ilo, azepan-1-ilo, y morfolin-4-ilo.

34. Un compuesto que incluye todas las formas
enantioméricas y diastereoméricas y las sales
25 farmacéuticamente aceptables de éstas; el compuesto se
selecciona de:

~~100~~
100

- (6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-
amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-metilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- 5 (6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-etilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
10 (2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-metiletilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico;
- (6-propilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-
15 (2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;
- (6-dipropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico;
- [6-(isopropilamino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-
20 naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico;
- [6-(diisopropilamino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico;
- 25 [6-(metil-isopropilamino-metil)-1,2,3,4-
tetrahidro-naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico;

[6-(etil-isopropilamino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

5 (6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico;

(6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2R)-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico;

10 (6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

15

(6-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-piperazin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

20

(6-aziridin-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

25 (6-azepan-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico; y

(6-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico.

35. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas; el compuesto se selecciona de:

(6-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

10 (6-metilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

20 (6-etilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2R)-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

25 (6-dietilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-metil-etilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

5 (6-propilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-dipropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

10 (6-isopropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-diisopropilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-dimetilaminometil -1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 3',4'-Difluoro-bifenil-4-carboxílico;

20 (6-dimetilaminometil -1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 3'-Trifluorometil-bifenil-4-carboxílico;

(6-dimetilaminometil -1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-Trifluorometil-bifenil-4-carboxílico;

25 (6-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

(6-piperazin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico;

(6-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
5 naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico;

(6-aziridin-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico;

10 (6-azepan-1-ilometil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
bifenil-4-carboxílico; y

(6-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-(2S)-il)-metil amida del ácido 4'-fluoro-
15 bifenil-4-carboxílico.

36. Una composición farmacéutica que
comprende:

A) Una cantidad eficaz de uno o más compuestos
que incluyen todas las formas enantioméricas
20 y diastereoméricas y las sales
farmacéuticamente aceptables de éstas; el
compuesto tiene la fórmula:



107
105

caracterizado además porque J es una unidad que contiene por lo menos un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
R es una unidad de amino que tiene la fórmula:

5

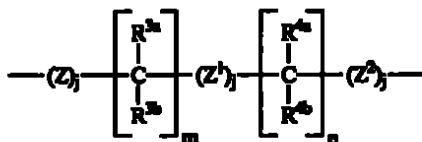


R¹ y R² cada una se seleccionan independientemente del grupo que comprende:

- i) Hidrógeno;
- ii) -OH;
- iii) alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- iv) alquenilo C₂-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; y
- v) R¹ y R² se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo, sustituido o no sustituido, que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo;

L y L¹ son grupos de enlace cada uno de los cuales tiene independientemente la fórmula:

25



108
106

Z , Z^1 , y Z^2 cada uno independientemente es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- 5
- i) $-NR^5-$;
 - ii) $-O-$;
 - iii) $-SO_2-$;
 - iv) $-NR^5SO_2-$; y
 - v) $-SO_2NR^5-$;

10 cada uno de los índices j es independientemente 0 ó 1;

cada R^5 es independientemente:

- i) Hidrógeno; o
- ii) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;

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

- i) Hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- 20 iv) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- v) alquilo C_1-C_4 sustituido por halógeno, lineal, ramificado o cíclico;
- vi) alcoxi C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- 25 vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar

juntos para formar una unidad que

107

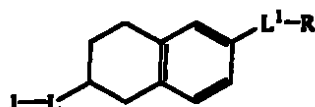
tiene la fórmula: $C=X$ en donde X es O ,
 S o NR^5 ; y

viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de
átomos de carbono adyacentes se pueden
tomar juntas para formar un enlace
doble;

los índices m y n cada uno independientemente
es de 0 a 5 ; y

B) el balance uno o más excipientes
farmacéuticamente aceptables.

37. Un método para controlar la obesidad en
humanos y mamíferos superiores; el método comprende el
paso de administrar a un humano o mamífero superior una
cantidad eficaz de uno o más compuestos que incluyen
todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las
sales farmacéuticamente aceptables de éstas; el
compuesto tiene la fórmula:



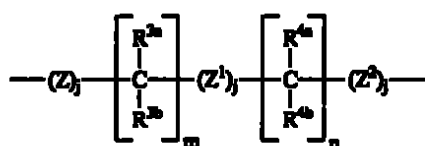
caracterizado además porque J es una unidad que contiene
por lo menos un anillo de arilo o heteroarilo sustituido
o no sustituido;

R es una unidad de amino que tiene la fórmula:



R^1 y R^2 cada una se selecciona independientemente del grupo que comprende:

- 5 i) Hidrógeno;
 ii) -OH;
 iii) alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
 iv) alqueno C_2-C_8 lineal, ramificado o
 10 cíclico, sustituido o no sustituido; y
 v) R^1 y R^2 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo, sustituido o no sustituido, que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo;
 15 L y L^1 son grupos de enlace cada uno de los cuales tiene independientemente la fórmula:



20

Z , Z^1 , y Z^2 cada uno independientemente es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) $-NR^5-$;
 25 ii) $-O-$;
 iii) $-SO_2-$;
 iv) $-NR^5SO_2-$; y

v) $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$;

cada uno de los índices j es independientemente

0 ó 1;

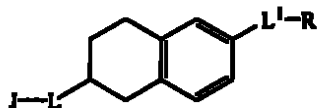
cada R^5 es independientemente:

- 5 i) Hidrógeno; o
- ii) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
 R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} cada uno independientemente es:
- i) Hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- 10 iii) halógeno;
- iv) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- v) alquilo C_1-C_4 sustituido por halógeno,
lineal, ramificado o cíclico;
- vi) alcoxi C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- 15 vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar juntos
para formar una unidad que tiene la
fórmula: $\text{C}=\text{X}$ en donde X es O , S o NR^5 ; y
- viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de
átomos de carbono adyacentes se pueden
- 20 tomar juntas para formar un enlace doble;
- los índices m y n cada uno
independientemente es de 0 a 5.

38. Un método para controlar el peso corporal
de humanos o mamíferos superiores; el método comprende
25 administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos
que incluyen todas las formas enantioméricas y

diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas; el compuesto tiene la fórmula:

5



caracterizado además porque J es una unidad que contiene por lo menos un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10

R es una unidad de amino que tiene la fórmula:



15

R¹ y R² cada una se selecciona independientemente del grupo que comprende:

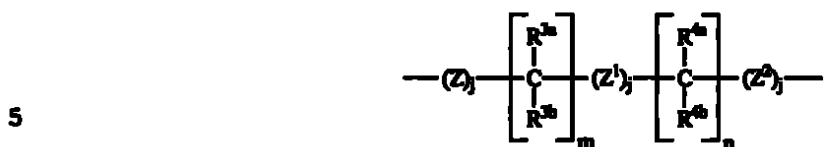
20

- i) Hidrógeno;
- ii) -OH;
- iii) alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- iv) alquénilo C₂-C₈ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; y
- v) R¹ y R² se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo, sustituido o no sustituido, que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo;

25

~~113~~
111

L y L¹ son grupos de enlace cada uno de los cuales tiene independientemente la fórmula:



Z, Z¹, y Z² cada uno independientemente es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- 10
- i) -NR⁵-;
 - ii) -O-;
 - iii) -SO₂-;
 - iv) -NR⁵SO₂-; y
 - v) -SO₂NR⁵-;

cada uno de los índices j es independientemente 0 ó 1;

15 cada R⁵ es independientemente:

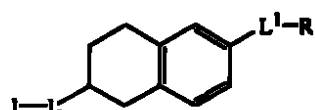
- i) Hidrógeno; o
 - ii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b} cada uno independientemente es:
- i) Hidrógeno;
 - 20 ii) hidroxilo;
 - iii) halógeno;
 - iv) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
 - v) alquilo C₁-C₄ sustituido por halógeno, lineal, ramificado o cíclico;
 - 25 vi) alcoxi C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;

114
112

vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar juntos para formar una unidad que tiene la fórmula: $C=X$ en donde X es O, S o NR^5 ; y

viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntas para formar un enlace doble; los índices m y n cada uno independientemente es de 0 a 5.

39. Un método para controlar en humanos una o más enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes relacionados con el comportamiento; entre las enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes se encuentran el deterioro de la memoria (incluyendo el aprendizaje), función cardiovascular, inflamación, sepsis, choque cardiogénico e hipovolémico, disfunción sexual, erección del pene, atrofia muscular, crecimiento y reparación de los nervios, y el crecimiento fetal intrauterino, el cual comprende administrar a un humano una cantidad eficaz de uno o más compuestos que incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas; el compuesto tiene la fórmula:



caracterizado además porque J es una unidad que contiene por lo menos un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R es una unidad de amino que tiene la fórmula:

5

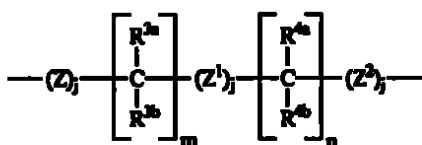


R¹ y R² cada una se selecciona independientemente de:

- i) Hidrógeno;
- ii) -OH;
- iii) alquilo C₁-C₈, lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- 15 iv) alquenilo C₂-C₈, lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; y
- v) R¹ y R² se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo, sustituido o no sustituido, que tiene de 3
- 20 a 15 átomos en el anillo;

L y L¹ son grupos de enlace cada uno de los cuales tiene independientemente la fórmula:

25



114

Z , Z^1 , y Z^2 cada uno independientemente es una
unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) $-NR^5-$;
- ii) $-O-$;
- 5 iii) $-SO_2-$;
- iv) $-NR^5SO_2-$; and
- v) $-SO_2NR^5-$;

cada uno de los índices j es independientemente

0 ó 1;

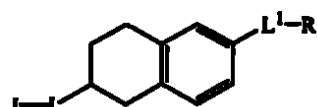
10 cada R^5 es independientemente:

- i) Hidrógeno; o
 - ii) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
- R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} cada uno independientemente es:
- i) Hidrógeno;
 - 15 ii) hidroxilo;
 - iii) halógeno;
 - iv) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
 - v) alquilo C_1-C_4 sustituido por halógeno,
lineal, ramificado o cíclico;
 - 20 vi) alcoxi C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico;
 - vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar juntos
para formar una unidad que tiene la
fórmula: $C=X$ caracterizado además porque X
es O, S o NR^5 ; y
 - 25 viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de
átomos de carbono adyacentes se pueden
tomar juntas para formar un enlace doble;

117
115

los índices m y n cada uno
independientemente es de 0 a 5.

40. Un método para controlar en humanos una o
más enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes
5 que resultan de trastornos del peso corporal; entre las
enfermedades, trastornos, condiciones o síndromes se
encuentran la resistencia a la insulina, intolerancia a
la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad
coronaria, presión arterial elevada, hipertensión,
10 dislipidemia, cáncer endometrial, cáncer cervical,
cáncer ovárico, cáncer de los senos, cáncer prostático,
cáncer de la vesícula biliar, cáncer del colon,
irregularidades menstruales, hirsutismo, infertilidad,
enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad pulmonar
15 restrictiva, apnea del sueño, gota, osteoartritis y
enfermedad tromboembólica, el cual comprende administrar
a un humano una cantidad eficaz de uno o más compuestos
que incluyen todas las formas enantioméricas y
diastereoméricas y las sales farmacéuticamente
20 aceptables de éstas; el compuesto tiene la fórmula:



25 caracterizado además porque J es una unidad que contiene
por lo menos un anillo de arilo o heteroarilo sustituido
o no sustituido;

#8
116

R es una unidad de amino que tiene la fórmula:



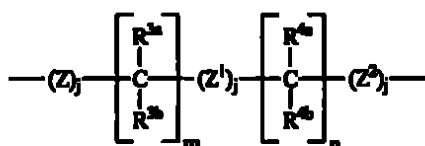
5

R^1 y R^2 cada una se selecciona independientemente del grupo que comprende:

- i) Hidrógeno;
- ii) -OH;
- 10 iii) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- iv) alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; y
- v) R^1 y R^2 se pueden tomar juntos para formar
- 15 un anillo heterocíclico o de heteroarilo, sustituido o no sustituido, que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo;

L y L^1 son grupos de enlace cada uno de los cuales tiene independientemente la fórmula:

20



25 Z , Z^1 , y Z^2 cada uno independientemente es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) $-\text{NR}^5-$;

119
117

- ii) -O-;
- iii) -SO₂-;
- iv) -NR⁵SO₂-; y
- v) -SO₂NR⁵-;

5 cada uno de los índices j es independientemente

0 ó 1;

cada R⁵ es independientemente:

- i) Hidrógeno; o
 - ii) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- 10 R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b} cada uno independientemente es:

- i) Hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- 15 v) alquilo C₁-C₄ sustituido por halógeno, lineal, ramificado o cíclico;

- vi) alcoxi C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico;
- vii) R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden tomar juntos para formar una unidad que tiene la fórmula: C=X en donde X es O, S o NR⁵; y
- 20

- viii) dos unidades R^{3b} o dos unidades R^{4b} de átomos de carbono adyacentes se pueden tomar juntas para formar un enlace doble;
- los índices m y n cada uno
- 25 independientemente es de 0 a 5.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

9	For receiving Office use only	
9-1	International Application No.	
9-2	International Filing Date	
9-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
9-4	Form PCT/ROH/01 PCT Request	
9-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
9-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
9-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
9-7	Applicant's or agent's file reference	9375M/DW
I	Title of invention	MELANIN CONCENTRATING HORMONE ANTAGONISTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-3	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
II-4	Address	One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, Ohio 45202 United States of America
II-5	State of nationality	US
II-6	State of residence	US
II-7	Telephone No.	513-634-0794
II-8	Facsimile No.	513-634-0819
II-10	e-mail	reed.td@pg.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-3	Name (LAST, First)	XU, Xiufeng, Eric
III-1-4	Address	10678 Indianwoods Drive Cincinnati, Ohio 45242 United States of America
III-1-5	State of nationality	US
III-1-6	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
IV-1-2	Address	c/o T. David Reed 6110 Center Hill Road Cincinnati, Ohio 45224 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	01 October 2003 (01.10.2003)
VI-1-2	Number	60/507,773
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	15 January 2004 (15.01.2004)
VI-2-2	Number	60/536,640
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request	
The receiving Office is requested to prepare and forward to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):		VI-1, VI-2
VI-1	International Searching Authority Chosen	
European Patent Office (EPO) (ISA/EP)		

121
119

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	/
IX-2	Description	44	-
IX-3	Claims	18	-
IX-4	Abstract	1	/
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	67	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	/	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. P&G	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	/
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	
X-1-2	Name of signatory	T. David Read	
X-1-3	Capacity	Agent for the Common Representative	

122
120

123
121

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

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

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/033063 A2

(51) International Patent Classification: C07C 233/00
(21) International Application Number: PCT/US2004/031631
(22) International Filing Date: 24 September 2004 (24.09.2004)

(23) Filing Language: English
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/507,773 1 October 2003 (01.10.2003) / US
60/536,640 15 January 2004 (15.01.2004) / US

(71) Applicant (for all designated States except US): THE PROCTER & GAMBLE COMPANY / [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventor, and
(73) Inventor/Applicant (for US only): HU, Xiaofeng, Eric [US/US]; 10678 Indianwoods Drive, Cincinnati, OH 45242 (US).

(74) Common Representative: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY; c/o T. David Reed, 6110 Center Hill Road, Cincinnati, OH 45224 (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, EG, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: MELANIN CONCENTRATING HORMONE ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds capable of serving as moderators of human and mammalian appetite and as such provides a means for reducing body mass. The compounds of the present invention are selective against melanin concentrating hormone and do not have the pernicious side effects resulting from compounds which interact with other appetite related brain receptors.

WO 2005/033063 A2

RECEIVED

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US04/031631

JAN 10 2005

From the INTERNATIONAL BUREAU

P & G Patent Division
International

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 22 December 2004 (22.12.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9375M/DW	
International application No. PCT/US04/031631	International filing date (day/month/year) 24 September 2004 (24.09.2004)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 01 October 2003 (01.10.2003)
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Office, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(e) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 October 2003 (01.10.2003)	60/507,773	US	05 November 2004 (05.11.2004)
15 January 2004 (15.01.2004)	60/536,640	US	08 November 2004 (08.11.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer Cabot Daniele Facsimile No. +41 22 338 70 80 Telephone No. +41 22 338 8435
---	--

FOLIOS 126 Y 127 TARJETERO.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de 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 identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06 – 035263.

Fecha: 11 de Abril de 2.006.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995, del folio 79.494
al folio 79.499 del libro de Protocolo N° 272, obra
el poder N° 15.698 conferido por THE PROCTER
& GAMBLE COMPANY.

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir si.

Revisado Jramos.

126

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 126

2020
Bogotá D.C.,

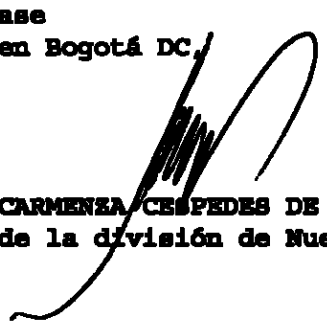
Doctor(a)
ESCORBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 35263
	Solicitud internacional	US2004031631
	Fecha inicio fase nacional	01/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	970
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

31 JUL 2006


ALIX CARMONA CEPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos