

5 **UREAS ASIMÉTRICAS p-SUSTITUIDAS Y USOS MÉDICOS DE LAS MISMAS**

AREA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de urea asimétrica, usos médicos de los mismos, particularmente en el tratamiento de trastornos médicos modulados por el receptor de ghrelina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor del secretágo de la hormona de crecimiento (GHS-R) regula una cantidad de procesos fisiológicos, incluyendo la liberación de la hormona de crecimiento (GH), metabolismo y apetito. La ghrelina, una hormona circulante producida predominantemente por células endócrinas en el estómago, es su ligando endógeno. La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos con una cadena lateral acilo requerida para la actividad biológica (Kojima et al., Nature, 402, 656-660, 1999). La ghrelina ha demostrado estimular la liberación de la hormona de crecimiento (GH) e incrementar la ingesta de comida cuando se administra tanto centralmente como periféricamente (Wren et al., Endocrinology, 141, 4325-4328, 2000).

Los niveles endógenos de ghrelina aumentan en ayunas y caen con la realimentación en humanos (Cummings et al., Diabetes, 50, 1714-1719, 2001). La ghrelina también parece jugar un rol en el mantenimiento a largo plazo del balance energético y regulación del apetito. La administración crónica de ghrelina en roedores conduce a hiperfagia y aumento de peso que son independientes de la secreción de la hormona de crecimiento (Tschop et al., Nature, 407, 908-913, 2000). Los niveles de ghrelina circulante disminuyen en respuesta a la sobrealimentación crónica y aumentan en respuesta a un balance energético negativo crónico asociado con anorexia o ejercicio. Las personas obesas generalmente tiene bajos niveles de ghrelina en plasma (Tschop et al., Diabetes, 50, 707-709, 2001) de acuerdo con la respuesta fisiológica del cuerpo en la reducción de la ingesta de calorías. La ghrelina intravenosa es efectiva en la estimulación de la ingesta de alimento en humanos. Un estudio reciente mostró un incremento de 28% en la ingesta de alimento de comida tipo buffet con una infusión de ghrelina comparado con el control de solución salina (Wren et al., J. Clin. Endocrinology y Metabolism, 86, 5992, 2001).

En vista de la evidencia experimental anterior, se han propuesto compuestos que modulan la actividad del receptor de ghrelina para prevenir y/o tratar trastornos asociados con la fisiología del receptor de ghrelina. Por ejemplo, antagonistas del receptor de ghrelina

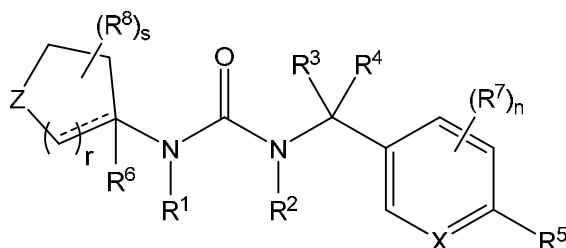
5 podrían un día ser desarrollados para reducir el apetito, reducir la ingesta de alimento, inducir pérdida de peso y tratar obesidad sin afectar o reducir los niveles de hormona de crecimiento circulante. Por otra parte, agonistas del receptor de ghrelina podrían también ser desarrollados para estimular la ingesta de alimento y así ser útiles en el tratamiento de desórdenes alimenticios, por ejemplo anorexia nerviosa, o en el tratamiento de la caquexia
10 resultante de cáncer, SIDA o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Los agonistas de ghrelina pueden también ser útiles como agentes gastroprocinéticos que pueden aumentar la motilidad gastrointestinal mediante el incremento de la frecuencia de las contracciones en el intestino delgado o haciéndolas más fuertes, pero sin alterar su ritmo. Los agentes gastroprocinéticos son utilizados para aliviar síntomas gastrointestinales tales
15 como molestia abdominal, hinchazón, constipación, acidez, náusea y vómitos, y son utilizados para tratar una cantidad de trastornos gastrointestinales, incluyendo pero no limitados a, síndrome de intestino irritable, gastritis, enfermedad de reflujo ácido, gastroparesis, y dispepsia funcional. Adicionalmente, los compuestos que modulan la actividad del receptor de ghrelina pueden ser utilizados para prevenir o tratar enfermedades
20 relacionadas con abuso de sustancias, por ejemplo, abuso de alcohol o drogas (por ej. anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metacualona, y opioides), que se refieren a un patrón de uso mal adaptativo de una sustancia que no es considerado dependiente.

En la literatura se han informado una cantidad de compuestos que actúan sobre el
25 receptor de ghrelina. YIL-781, por ejemplo, es un antagonista del receptor de ghrelina de molécula pequeña de Bayer que, según se informa, mejora la tolerancia a la glucosa, suprime el apetito y promueve la pérdida de peso (Esler et al., *Endocrinology* 148 (11):5175-5185); LY444711 es un agonista del receptor de ghrelina oralmente activo de Lilly que, según se informa, induce adiposidad estimulando el consumo de alimento y disminuyendo la
30 utilización de la grasa (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 5873-5876); anamorelina es un agonista del receptor de ghrelina de molécula pequeña disponible oralmente de Helsinn Therapeutics que se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de anorexia y caquexia en pacientes con cáncer. Agonistas y antagonistas del receptor de ghrelina basados en ureas asimétricas están descritos en la solicitud US 2012/0220629, la cual es incorporada a la
35 presente como referencia en su totalidad. Otros moduladores del receptor de ghrelina de molécula pequeña pueden ser hallados en WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 y US 2009/0186870.

En vista de lo anterior, es deseable hallar nuevos compuestos que modulen la actividad del receptor de ghrelina.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de la Fórmula I:



I,

con X, Z, R¹-R⁸, r, s, y n como se definen en la presente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la Fórmula I, también referidos en la presente como ureas asimétricas, son particularmente útiles para prevenir y/o tratar enfermedades que están patofisiológicamente relacionadas con el receptor de ghrelina en un sujeto. En consecuencia, en otra forma de realización la invención provee un método de tratamiento de una enfermedad que es mediada por el receptor de ghrelina, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar enfermedades que están patofisiológicamente relacionadas con el receptor de ghrelina en un sujeto, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la ingesta de alimento altamente apetecible (Highly Palatable Food - HPF) en ratas en diferentes momentos después del acceso inicial al HPF. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. (error estándar de la media) de ingesta de HPF. Las diferencias estadísticas respecto de los controles (no-Restringidos + no-Estresados; NR + NS); ** P < 0,01.

La Figura 2 muestra el efecto de Topiramato (60 mg/kg) o vehículo en un modelo de atracón en rata. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. de ingesta de HPF. La

5 diferencia entre vehículo R + S (Restringidos y Estresados) y ratas tratadas R + S: *P <0,05; ** P <0,01.

La Figura 3 muestra el efecto del compuesto H0816 (3 y 30 mg/kg) o vehículo en un modelo de atracón en rata. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. de ingesta de HPF. La diferencia entre vehículo R + S y ratas tratadas R + S: *P <0,05.

10 La Figura 4 muestra el efecto del compuesto H0860 (3 y 30 mg/kg) o vehículo en un modelo de atracón en rata. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. de ingesta de HPF. La diferencia estadística entre vehículo-ratas tratadas no fue estadísticamente significativa.

La Figura 5 muestra el efecto del compuesto H0847 (3 y 30 mg/kg) o vehículo en un modelo de atracón en rata. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. de ingesta de HPF.

15 La diferencia entre vehículo R + S y ratas tratadas R + S: ** P <0,01; * P <0,05.

La Figura 6 muestra el efecto del compuesto H0900 (3 y 30 mg/kg) o vehículo en un modelo de atracón en rata. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. de ingesta de HPF. La diferencia entre vehículo R + S y ratas tratadas R + S: ** P <0,01; * P <0,05.

20 La Figura 7 muestra el efecto de Topiramato, los compuestos H0816, H0860, H0847, H0900 y vehículo a las 2 h (A) y 24 h (B) ingesta de comida durante y después del ensayo de atracón. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. de ingesta de HPF. La diferencia entre vehículo R + S y ratas tratadas R + S: * P <0,05, ** P <0,01.

25 La Figura 8 muestra el efecto de H0816 (3, 10 y 30 mg/kg) o vehículo en un modelo de atracón en rata. Los valores mostrados son la media $\pm$ S.E.M. de ingesta de HPF. La diferencia entre vehículo R + S y ratas tratadas R + S: *P <0,05; **P <0,05.

La Figura 9 muestra el efecto del compuesto H0847 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.

La Figura 10 muestra el efecto del compuesto H0860 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.

30 La Figura 11 muestra el efecto del compuesto H0816 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.

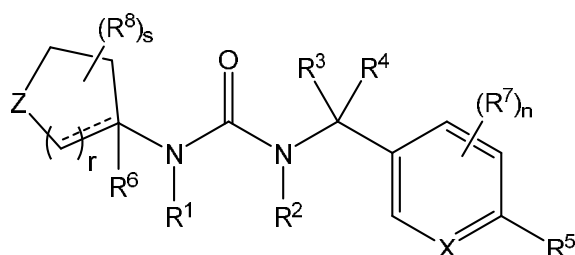
La Figura 12 muestra el efecto del compuesto H0900 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.

DESCRIPCION DETALLADA

35 Antes de divulgar y describir los presentes compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos, debe entenderse que ellos no están limitados a métodos de síntesis específicos o métodos de tratamiento específicos a menos que se especifique de otra manera,

o a reactivos particulares a menos que se especifique de otra manera, ya que los mismos pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente es para el propósito de describir formas de realización particulares solamente y no está destinada a ser limitativa.

En una primera forma de realización principal, la presente invención provee compuestos de la Fórmula I:



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

una línea punteada indica un enlace opcional;

X es CH ó N;

Z es NR^9 , $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$, ó O;

R^1 es H, C_{1-6} alquilo, bencilo, OH, ó C_{1-6} alcoxi, en donde dicho C_{1-6} alquilo, bencilo, ó C_{1-6} alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} hidroxialquilo, $\text{CO}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), CHO, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), y C_{1-6} haloalquilo;

R^2 es H o C_{1-6} alquilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente, H, CN, halo, CHO o CO_2H ; o C_{1-6} alquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{1-6} alquilcicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, $\text{CO}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo) o $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ opcionalmente sustituidos;

o R^3 y R^4 tomados en conjunto con el átomo de C al cual están unidos forman un anillo de 3-6 miembros;

R^5 es halo, CN, CHO, CO_2H , $\text{CO}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NHCONR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde dichos $\text{CO}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NHCONR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, CN, OH, NO_2 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, CHO y CO_2H ; o $\text{CO}(\text{C}_{1-6}$

- 5 alquilo), CO₂(C₁₋₆ alquilo), NR¹⁴R¹⁵, NHCONR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, CH=NOH, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos;
- R⁶ está ausente o es H;
- R⁷ es H, CN o halo;
- 10 o dos R⁷ pueden ser tomados en conjunto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de 5-6 miembros;
- o R⁵ y R⁷ tomados en conjunto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;
- R⁸ es H o C₁₋₆ alquilo;
- 15 R⁹ es H, C₁₋₆ alquilo, CO(C₁₋₆ alquilo), CHO, CO₂H, o CO₂(C₁₋₆ alquilo);
- R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, o halo;
- R¹² y R¹³ son cada uno independientemente, H o C₁₋₆ alquilo;
- R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente H, C₁₋₆ alquilo, CO(C₁₋₆ alquilo), CO(heteroarilo), heteroarilo, o cicloalquilo;
- 20 r es 1 o 2;
- s es 0-4; y
- n es 0-3.
- En la primera forma de realización principal, así como en la segunda y tercera formas de realización principales discutidas a continuación, en una sub-forma de realización X es
- 25 CH.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, X es N.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, Z es NR⁹.
- 30 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, Z es N(C₁₋₆ alquilo).
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, Z es NCH₃.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, Z es CR¹⁰R¹¹.
- 35 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, Z es CF₂.

- 5 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, Z es O.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^1 es C_{1-6} alquilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
10 de realización, R^1 es CH_3 .
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^1 es bencilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho bencilo está opcionalmente sustituido con $CO_2(C_{1-6}$ alquilo) o C_{1-6}
15 hidroxialquilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^1 es OH.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^1 es C_{1-6} alcoxi.
- 20 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{1-6} alcoxi es metoxi, etoxi o propoxi.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^2 es H.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
25 de realización, R^3 y R^4 están cada uno independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, CN, C_{1-6} alquilocicloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, $CO_2(C_{1-6}$ alquilo), C_{1-6} haloalquilo y $CONH_2$.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{1-6} alquilo es metilo o etilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
30 de realización, dicho C_{1-6} alquilocicloalquilo es C_1 alquilociclopropilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{1-6} hidroxialquilo es C_1 hidroxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo bencilo sustituido o insustituido.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
35 de realización, dicho $CO_2(C_{1-6}$ alquilo) es CO_2CH_3 .
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{1-6} haloalquilo es CF_3 .

5 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^3 y R^4 tomados en conjunto con el átomo de C al cual están unidos forman un anillo de 3-6 miembros.

 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^3 y R^4 son tomados en conjunto con el átomo de C al cual están unidos para
10 formar un anillo ciclopropilo.

 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^3 y R^4 son tomados en conjunto con el átomo de C al cual están unidos para formar un anillo tetrahidropiraniolo.

 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
15 de realización, R^5 es halo, CN, CHO, CO₂H, CO(C₁₋₆ alquilo), CO₂(C₁₋₆ alquilo), NR¹⁴R¹⁵, NHCONR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₂₋₆ alqueniolo, C₂₋₆ alquiniolo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde dichos CO(C₁₋₆ alquilo), CO₂(C₁₋₆ alquilo), NR¹⁴R¹⁵, NHCONR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₂₋₆ alqueniolo, C₂₋₆ alquiniolo, arilo,
20 cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, CN, OH, NO₂, Si(CH₃)₄, CHO, y CO₂H; o CO(C₁₋₆ alquilo), CO₂(C₁₋₆ alquilo), NR¹⁴R¹⁵, NHCONR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, CH=NOH, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₂₋₆ alqueniolo, C₂₋₆ alquiniolo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos;

25 En algunas formas de realización R^5 no es H;

 En algunas formas de realización, R^5 no es alcoxi;

 En algunas formas de realización, R^5 no es metoxi;

 En algunas formas de realización, R^5 no es OH;

 En algunas formas de realización, R^5 no es halo;

30 En algunas formas de realización, R^5 no es flùor;

 En algunas formas de realización, R^5 no es cloro;

 En algunas formas de realización, R^5 no es SO₂Me;

 En algunas formas de realización, R^5 no es amino;

 En algunas formas de realización, R^5 no es NHAc;

35 En algunas formas de realización, R^5 no es N(Me)₂;

 En algunas formas de realización, R^5 no es alquilo;

 En algunas formas de realización, R^5 no es metilo;

- 5 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es halo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es CN;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
10 de realización, R^5 es CHO;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es CO_2H ;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $CO(C_{1-6} \text{ alquilo})$;
- 15 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $CO_2(C_{1-6} \text{ alquilo})$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $NR^{14}R^{15}$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
20 de realización, R^5 es $NHCONR^{14}R^{15}$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $CONR^{14}R^{15}$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $C_{1-6} \text{ alquilo}$;
- 25 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $C_{1-6} \text{ alcoxi}$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $C_{1-6} \text{ haloalquilo}$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
30 de realización, R^5 es $C_{1-6} \text{ hidroxialquilo}$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $C_{2-6} \text{ alqueno}$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es $C_{2-6} \text{ alquino}$;
- 35 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es arilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es cicloalquilo;

- 5 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es heteroarilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es heterocicloalquilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 es C_{1-6} haloalquilo, heteroarilo, arilo, halo, C_{1-6} alcoxi, $CO_2(C_{1-6}$ alquilo), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo,
- 10 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho cicloalquilo es ciclopropilo, ciclohexanilo o ciclohexenilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{1-6} haloalquilo es CHF_2 .
- 15 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho heteroarilo es piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, o furanilo,
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho arilo es fenilo.
- 20 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho halo es Cl o I.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{1-6} alcoxi es metoxi.
- 25 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho $CO_2(C_{1-6}$ alquilo) es CO_2Me .
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{2-6} alquinilo es C_2 alquinilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho C_{2-6} alquenilo es C_2 alquenilo.
- 30 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^6 está ausente.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^6 es H.
- 35 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^7 es halo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, dicho halo es Cl o F.

- 5 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, $2 R^7$ se juntan para formar un grupo fenilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^5 y R^7 se juntan para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
10 de realización, R^8 es H.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^8 es C_{1-6} alquilo.
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^8 es metilo.
- 15 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{10} es H;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{10} es C_{1-6} alquilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
20 de realización, R^{10} es halo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{11} es H;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{11} es C_{1-6} alquilo;
- 25 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{11} es halo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{12} es H;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
30 de realización, R^{12} es C_{1-6} alquilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{13} es H;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{13} es C_{1-6} alquilo;
- 35 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{14} es H;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{14} es C_{1-6} alquilo;

- 5 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{14} es $CO(C_{1-6}$ alquilo);
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{14} es $CO(\text{heteroarilo})$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
10 de realización, R^{14} es heteroarilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{14} es cicloalquilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{15} es H;
- 15 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{15} es C_{1-6} alquilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{15} es $CO(C_{1-6}$ alquilo);
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
20 de realización, R^{15} es $CO(\text{heteroarilo})$;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{15} es heteroarilo;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, R^{15} es cicloalquilo;
- 25 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, r es 1;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, r es 2;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma
30 de realización, s es 0;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, s es 1;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, s es 2;
- 35 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, s es 3;
- En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, s es 4;

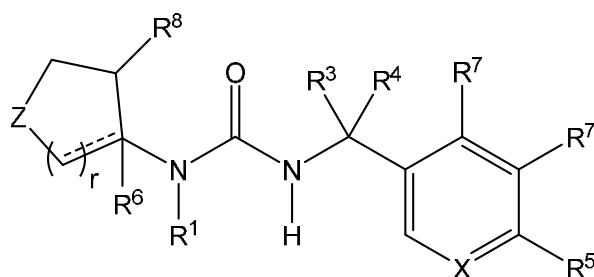
5 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, n es 0;

En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, n es 1;

10 En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, n es 2;

En la primera, segunda y tercera formas de realización principales, en una sub-forma de realización, n es 3.

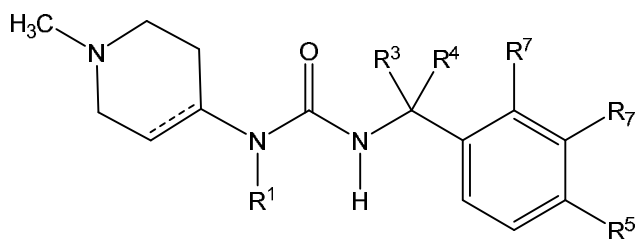
15 En una segunda forma de realización principal, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula II:



II,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

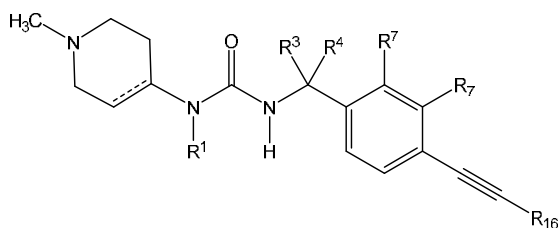
20 En una tercera forma de realización principal, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula III:



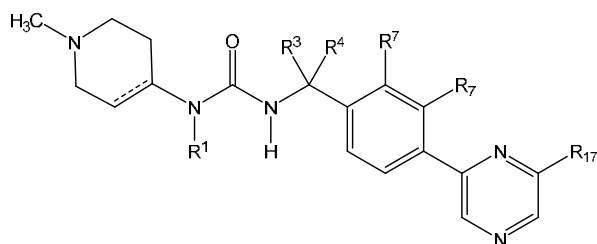
III,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En cuarta y quinta formas de realización principales, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^{16} es H, ciclopropilo o tiazolilo; y

10 R^{17} es H o halo.

En algunas formas, los compuestos como se divulgan en la presente son compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

Compuesto No.	Estructura Química	Nombre Químico
H0494		3-(1-(2,3-dicloro-4-ciclopropilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0621		3-(1-(2,3-dicloro-4-(difluorometil)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0496		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0617		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0539		4-((3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)metil)benzoato de metilo

H0546		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0526		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0527		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-metilurea
H0497		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0650		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0849		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0578		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(piridin-4-il)naftalen-1-il)etil)urea
H0511		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0820		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0613		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0614		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0635		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)nicotinato de metilo
H0636		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0637		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(difluorometil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0638		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(fluorometil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0639		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-metilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0642		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-formilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0704		3-(1-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0705		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(ciclopent-1-en-1-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0707		3-(1-(4-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0711		3-(1-(4-(5-(1H-imidazol-4-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0716		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiazol-5-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0717		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiofen-2-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0718		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(ciclopentilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0719		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0712		N-(5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)piridin-3-il)acetamida
H0708		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(metoximetil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

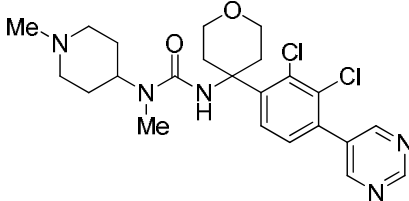
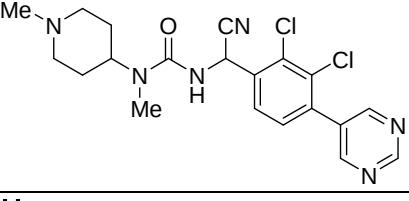
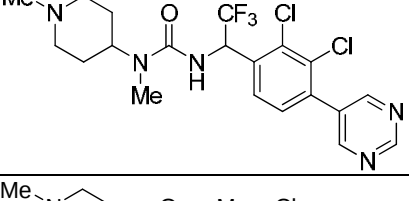
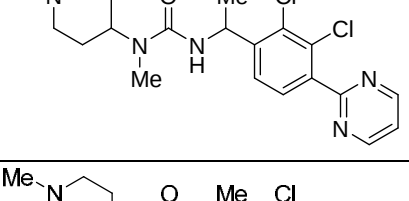
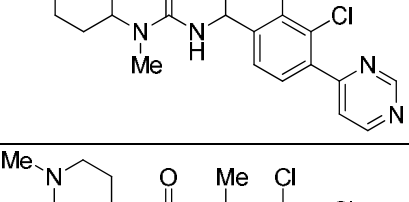
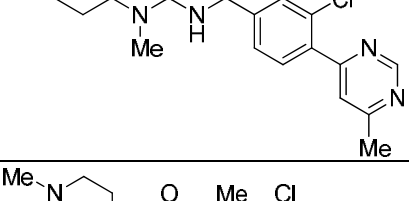
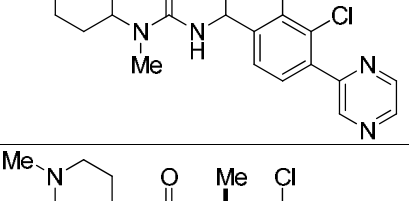
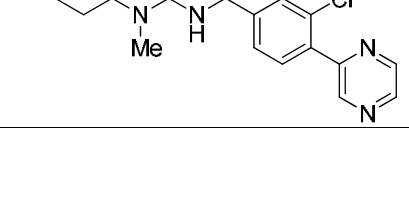
H0714		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(2-metoxietil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0715		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-etilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0706		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-vinilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0710		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-etinilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0666		3-(ciano(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0739		3-((4-(5-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)(ciano)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0667		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0821		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0646		(E)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-((hidroxiimino)metil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0720		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0721		3-(1-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)-2-ciclopropiletil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0516		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0579		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(pirimidin-5-il)naftalen-1-il)etil)urea
H0649		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0797		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0798		3-(1-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

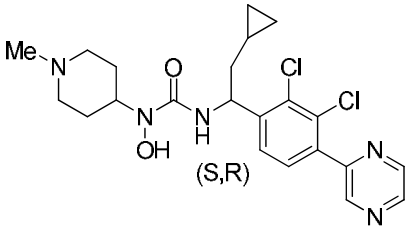
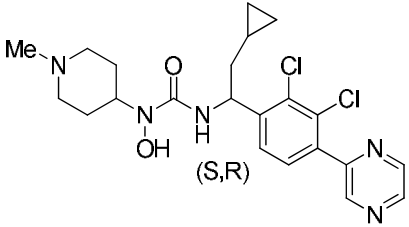
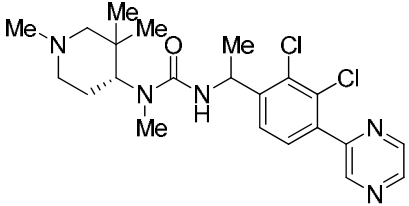
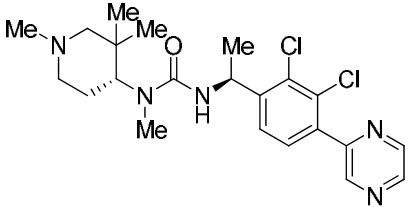
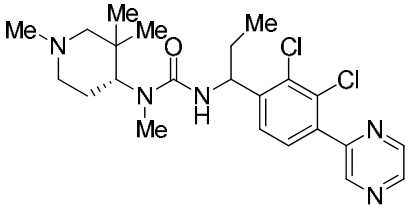
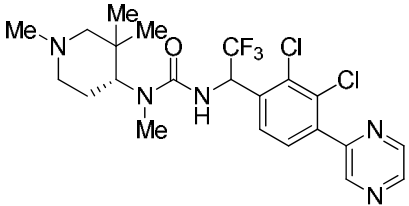
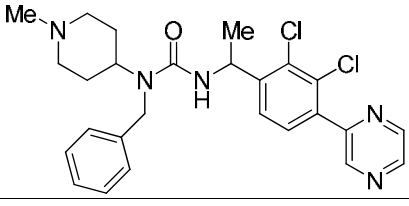
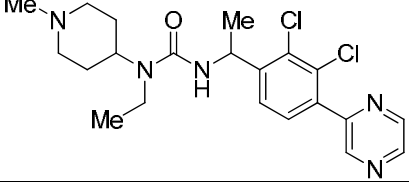
H0799		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0800		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-fluoropirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0801		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-cloropirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0802		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-cianopirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0803		3-(1-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0804		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0805		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0806		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0807		N-(5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirimidin-2-il)ciclopropancarboxamida
H0854		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0813		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0814		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0703		3-(1-ciano-1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0709		3-(ciano(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)metil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0584		1-ciclohexil-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metilurea
H0586		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea

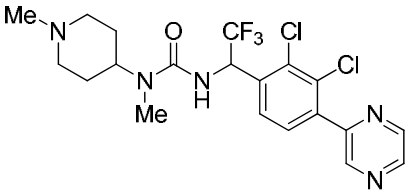
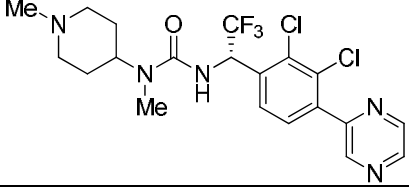
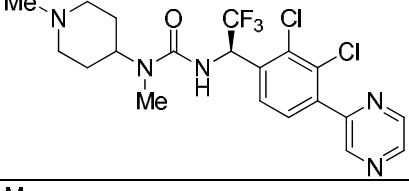
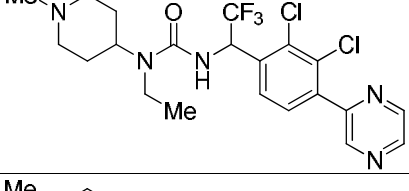
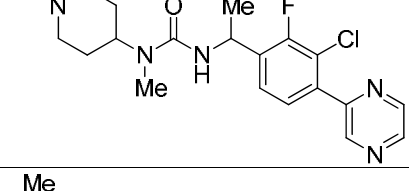
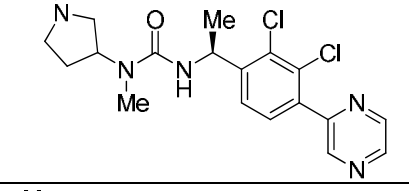
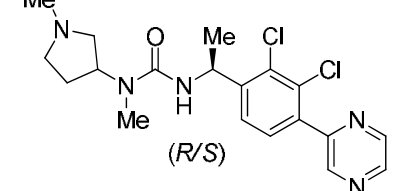
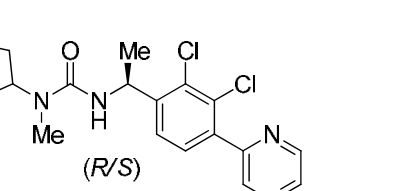
H0587		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-(4,4-difluorociclohexil)-1-metilurea
H0588		1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metilurea
H0663		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0620		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2-((3-(hidroximetil)bencil)oxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0624		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0662		2-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetato de metilo
H0670		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2-hidroxietil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0673		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)ciclopropil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0727		3-(4-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0631		3-(ciano(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0686		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0619		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0768		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0808		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0700		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0816		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0817		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0722		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0741		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0752		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0743		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0750		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0756		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0761		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0781		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0782		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0824		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea
H0890		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea
H0858		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea
H0865		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea
H0825		1-bencil-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0826		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0889		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0896		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0827		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-propilurea
H0829		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0859		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0860		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0922		2-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetato de metilo
H0924		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0830		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0899		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0900		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0909		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0856		3-(1-(3-cloro-2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0837		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea (mezcla diastereomérica)
H0861		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea (un solo diastereoisómero)
H0862		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea (un solo diastereoisómero)

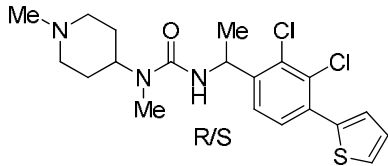
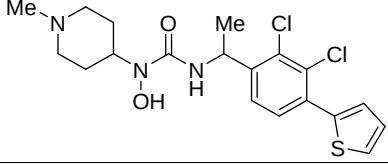
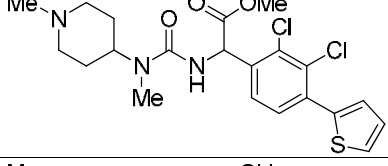
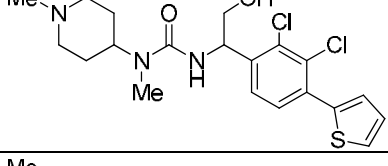
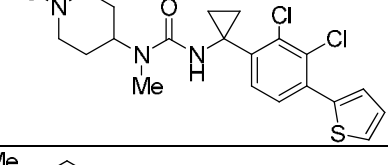
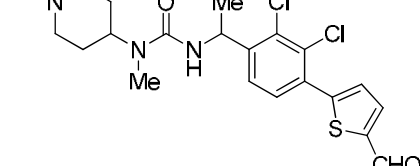
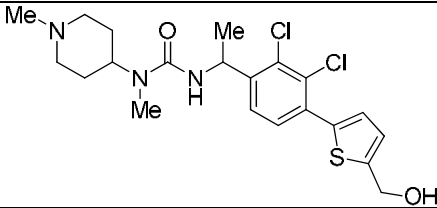
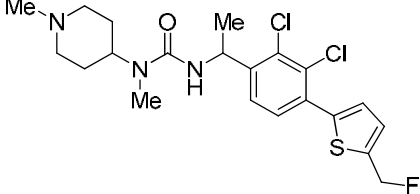
H0857		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0871		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0874		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0853		N-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanamida
H0815		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0831		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0843		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea
H0844		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0738		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0780		3-(1-(4-(6-aminopirazin-2-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0786		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-(clorometil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0791		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cloropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0795		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0847		(S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0848		(R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0863		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0908		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0864		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0872		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0840		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0910		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0788		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cianopirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0789		6-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazina-2-carboxilato de metilo
H0760		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazina-2-carboxamida
H0769		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazina-2-carboxilato de metilo

H0771		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida
H0770		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(hidroximetil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0828		3-(1-(2,3-dicloro-4-(quinoxalin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0822		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0850		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(pirazin-2-il)naftalen-1-il)etil)urea
H0881		3-(1-(4,5-dicloro-6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0729		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridazin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0783		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridazin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0793		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1,2,4-triazin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0796		3-(1-(2,3-dicloro-4-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0498		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0531		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0594		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-3-il)fenil)-2-((3-(hidroximetil)bencil)oxi)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0644		3-(ciano(2,3-dicloro-4-(tiofen-3-il)fenil)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0536		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0563		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)

H0564		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0627		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0660		2-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il)fenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetato de metilo
H0661		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0672		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il)fenil)ciclopropil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0651		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-formiltiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0653		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0668		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(fluorometil)tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0654		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(difluorometil)tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0655		3-(1-(4-(5-acetiltiofen-2-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0691		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)tiofeno-2-carboxamida
H0728		5-(2,3-dicloro-4-(2-ciclopropil-1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)tiofeno-2-carboxamida
H0726		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida
H0689		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)tiofeno-2-ácido carboxílico
H0692		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)-N-metoxi-N-metiltiofeno-2-carboxamida

H0656		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(1-hidroxietyl)tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0652		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-formiltiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0713		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0688		3-(1-(4-(3-acetiltiofen-2-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0774		2-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)tiofeno-3-carboxamida
H0664		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-(hidroximetil)tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0535		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirrol-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0499		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0693		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0694		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0657		3-(ciano(2,3-dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0553		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0842		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0542		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-imidazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0568		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0794		3-(1-(4-(2-aminotiazol-4-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0841		3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-ciclopropiltiazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0792		3-(1-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0569		3-(1-(2,3-dicloro-4-(oxazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0565		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0604		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0595		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0596		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0851		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0537		4-((3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)metil)benzoato de metilo
H0529		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0528		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-metilurea

H0501		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0507		3-(1-(2,3-dicloro-4-(furan-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0665		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-metilfuran-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0508		3-(1-(2,3-dicloro-4'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0509		3-(1-(2,3-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0510		3-(1-(3'-amino-2,3-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0606		3-(1-(2,3-dicloro-3'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0810		3-(1-(2,3-dicloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0696		3-(1-(2,3-dicloro-3'-fluoro-5'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0611		3-(1-(2,3-dicloro-3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0612		2',3'-dicloro-4'-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
H0615		2',3'-dicloro-4'-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida
H0809		3-(1-(2,3-dicloro-4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0699		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(cianometil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0607		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0695		3-(1-(4-(5-bromopiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0635		5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)nicotinato de metilo
H0690		3-(1-(4-(5-acetilpiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0735		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0746		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(furan-3-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0747		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiofen-3-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0748		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0765		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0766		3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-nitropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0608		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-isopropoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0616		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0618		3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0623		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0610		3-(1-(2,3-dicloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0517		3-(1-(4'-amino-2,3-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0518		3-(1-(2,3-dicloro-4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0512		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0513		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-indazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0514		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0515		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1H-indol-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0520		3-(1-(2,3-dicloro-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0787		3-(1-(3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-6-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0582		3-(1-(3-cloro-2-fluoro-4-(tiofen-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0571		3-(1-(3-cloro-2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0605		3-(1-(2,3-dicloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0573		3-(1-(4-bromonaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0574		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(tiofen-3-il)naftalen-1-il)etil)urea
H0575		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(tiofen-2-il)naftalen-1-il)etil)urea
H0576		3-(1-(4-(1H-pirazol-4-il)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0577		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(piridin-3-il)naftalen-1-il)etil)urea
H0591		3-(1-(4-(3-aminofenil)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0597		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(tiazol-5-il)naftalen-1-il)etil)urea
H0598		3-(1-(4-(furan-3-il)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0599		3-(1-(4-(1H-imidazol-5-il)naftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0790		3-(1-(4-cianonaftalen-1-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0381		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(2,3,4-triclorofenil)etil)urea
H0519		3-(1-(2,3-dicloro-4-iodofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0629		3-((3-bromo-2-cloro-4-iodofenil)(ciano)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0658		3-((3-bromo-2-cloro-4-metoxifenil)(ciano)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0669		3-(ciano(2,3-dicloro-4-metoxifenil)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0671		3-(1-ciano-1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0659		2-(3-bromo-2-cloro-4-metoxifenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetamida
H0521		2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)benzoato de metilo
H0602		3-(1-(2,3-dicloro-4-((trimetilsilil)etnil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0603		3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0677		3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0678		3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0832		3-(1-(2,3-dicloro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0852		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilbut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0701		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-oxobut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0733		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxibut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0755		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

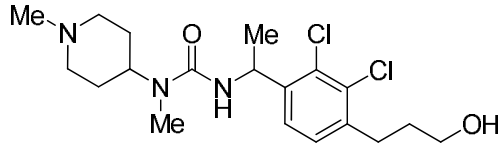
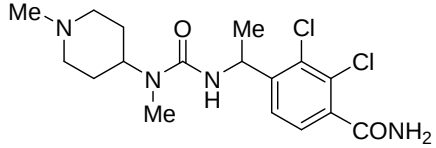
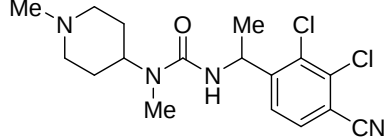
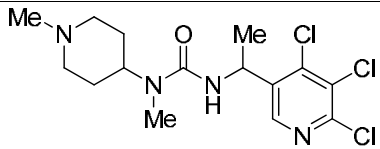
H0757		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3,3-dietoxiprop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0734		3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-2-il-etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0737		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il-etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0775		3-(1-(2,3-dicloro-4-((5-(hidroximetil)tiofen-2-il)etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0776		5-((2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)etinil)tiofeno-2-carboxamida
H0779		5-((2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo
H0762		3-(1-(2,3-dicloro-4-(furan-2-il-etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0751		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiazol-4-il-etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0763		3-(1-(4-((1H-imidazol-4-il)etnil)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0759		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-3-il-etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0785		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-(tiofen-2-il)prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0754		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiazol-2-il-etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0753		3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il-etinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0609		3-(1-(2,3-dicloro-4-(feniletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0764		3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0818		3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)

H0819	(S/R)	3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (un solo enantiómero)
H0838		3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)urea
H0855		3-(1-(3-cloro-4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0884		3-(1-(4,5-dicloro-6-(ciclopropiletinil)piridin-3-il)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0811		3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopentiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0812		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0740		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0742		3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0745		3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0749		3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0744		3-(2-ciclopropil-1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0626		3-(1-(2,3-dicloro-4-vinilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0767		(E)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0772		N-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)tiofeno-2-carboxamida
H0773		2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)-N-(tiofen-2-il)benzamida
H0784		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-(tiofen-2-il)ureido)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0777		3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-il-amino)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0846		3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropilamino)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0875		3-(1-(2,3-dicloro-4-ciclopropoxifenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0628		3-(1-(2,3-dicloro-4-etilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0630		3-(1-(2,3-dicloro-4-(cianometil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0633		3-(1-(2,3-dicloro-4-(hidroximetil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0634		3-(1-(2,3-dicloro-4-(fluorometil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0640		3-(1-(2,3-dicloro-4-formilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0645		3-(1-(2,3-dicloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0641		(E)-3-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)acrilato de metilo
H0702		(Z)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(1-cloro-3-oxobut-1-en-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

H0643		3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxipropil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0522		2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)benzamida
H0523		3-(1-(2,3-dicloro-4-cianofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea
H0876		1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(1-(4,5,6-tricloropiridin-3-il)etil)urea.

5

En diversas partes de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención están descriptos en grupos o rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada uno y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo la expresión “C₁₋₆ alquilo” esta específicamente destinada a divulgar individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, y alquilo C₆.

Para los compuestos de la invención en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un grupo molecular diferente seleccionado del grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, en donde se describe una estructura que tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar diferentes grupos moleculares seleccionados del grupo Markush definido para R.

Se apreciará adicionalmente que ciertas características de la invención, las cuales están, por claridad, descriptas en el contexto de diferentes formas de realización, también pueden ser provistas en combinación en una única forma de realización. De manera inversa, varias características de la invención que están, por brevedad, descriptas en el contexto de una única forma de realización, pueden también ser provistas separadamente o en cualquier combinación adecuada.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena recta o ramificada. Grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ej., n-propilo e isopropilo), butilo (por ej., n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ej., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y lo similar. Un

5 grupo alquilo puede contener desde 1 a aproximadamente 20, desde 2 a aproximadamente 20, desde 1 a aproximadamente 10, desde 1 a aproximadamente 8, desde 1 a aproximadamente 6, desde 1 a aproximadamente 4, o desde 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo, y lo similar.

Como se utiliza en la presente, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triple enlaces carbono-carbono. Grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, y lo similar.

Como se utiliza en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , y lo similar.

Como se utiliza en la presente, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes OH. Grupos hidroxialquilo de ejemplo incluyen CH_2OH , $\text{C}_2\text{CH}_4\text{OH}$, $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$, y lo similar.

Como se utiliza en la presente, "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y lo similar. En algunas formas de realización, los grupos arilos tienen desde 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclados. Grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) así como sistemas de anillos espiro. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y lo similar. También están incluidos en la definición de cicloalquilo los grupos moleculares que tiene uno o más anillos aromáticos fusionados al (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo cicloalquilo, por ejemplo, benzo derivados de pentano, penteno, hexano, y lo similar. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo pueden tener desde aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono que forman anillos.

Como se utiliza en la presente, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado o insaturado en donde uno o más de los átomos de carbono

5 que forman el anillo del grupo hidrocarbonado cíclico está reemplazado por un heteroátomo tal como O, S, o N. Los grupos heterociclilo pueden ser aromáticos (por ej., "heteroarilo") o no aromáticos (por ej., "heterocicloalquilo"). Los grupos heterociclilo también pueden corresponder a grupos heteroarilo hidrogenados o parcialmente hidrogenados. Los grupos heterociclilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ej., que tienen 2, 3 o
 10 4 anillos fusionados). Los grupos heterociclilo pueden ser caracterizados por tener 3-14 o 3-7 átomos que forman anillos. En algunas formas de realización, los grupos heterociclilo pueden contener, además del al menos un heteroátomo, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 13, aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono y pueden estar unidos mediante un átomo de carbono
 15 o un heteroátomo. En formas de realización adicionales, el heteroátomo puede estar oxidado (por ej., tener un sustituyente oxo) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo,
 20 oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y lo similar, así como cualquiera de los grupos listados más adelante para "heteroarilo" y "heterocicloalquilo." Heterociclos de ejemplo adicionales incluyen pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 3,6-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo,
 25 pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tia-diazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo,
 30 tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo,, 1,2,3-oxadiazolilo,, 1,2,4-oxadiazolilo,, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzo-
 35 tiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, metilendiooxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo,

5 imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo y isoxazolilo. Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen azetidin-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperindin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-
10 tetrahydrocarbolin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepan-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6, 10b-hexahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahidro-1H-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo, y 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-ilo, azepan-1-ilo.

15 Como se utiliza en la presente, grupos "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Grupos heteroarilo de ejemplo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (furanilo), quinolilo,
20 isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y lo similar. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene desde 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en formas de realización adicionales desde
25 aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

Como se utiliza en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no
30 aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclados en donde uno o más de los átomos de carbono que forman anillos está reemplazado por un heteroátomo tal como un átomo de O, N, o S. Grupos "heterocicloalquilo" de ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo,
35 pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y lo similar. También están incluidos en la definición de heterocicloalquilo grupos moleculares que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados al (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo derivados de

5 heterociclos tales como grupos indoleno y isoindoleno. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene desde 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en formas de realización adicionales desde aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas
10 formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 triples enlaces.

Como se utiliza en la presente, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, e
15 iodo.

Como se utiliza en la presente, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ej., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y lo similar.

Como se utiliza en la presente, "tioalcoxi" se refiere a un grupo -S-alquilo.

20 Como se utiliza en la presente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un grupo haloalcoxi de ejemplo es OCF_3 .

Como se utiliza en la presente, "cicloalquilo" se refiere a -O-cicloalquilo.

Como se utiliza en la presente, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

25 Como se utiliza en la presente, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

Como se utiliza en la presente, "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo molecular alquilo sustituido con un grupo heterocarbocicilo. Grupos heterociclilalquilo de ejemplo incluyen "heteroarilalquilo" (alquilo sustituido con heteroarilo) y "heterocicloalquilalquilo"
30 (alquilo sustituido con heterocicloalquilo). En algunas formas de realización, los grupos heterociclilalquilo tienen desde 3 a 24 átomos de carbono además del al menos un heteroátomo que forma el anillo.

Como se utiliza en la presente "oxo" se refiere a $=\text{O}$.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ej., que tiene
35 uno o más estereocentros). La descripción de un compuesto sin especificar su estereoquímica está destinada a comprender mezclas de estereoisómeros así como cada uno de los estereoisómeros individuales comprendidos dentro del género.

5 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos de los intermediarios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" es empleada en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del profundo juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, compatible con una razonable relación beneficio/riesgo.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto madre es modificado mediante la conversión de un grupo molecular ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y lo similar. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario de los compuestos madre formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto madre que contiene un grupo molecular básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se hallan en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales es incorporado a la presente como referencia en su totalidad.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden ser preparados utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden ser sintetizados de acuerdo con cualquiera de numerosas posibles rutas de síntesis.

5 Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden ser llevadas a
cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por una persona
experta en el arte de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente
no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o los productos a las
temperaturas a las cuales son llevadas a cabo las reacciones, por ej., temperaturas que pueden
10 estar en el rango desde la temperatura de congelamiento del solvente hasta la temperatura de
ebullición del solvente. Una reacción dada puede ser llevada a cabo en un solvente o una
mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, pueden
seleccionarse solventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de los compuestos de la invención puede involucrar la protección y
15 desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la
selección de grupos protectores apropiados puede ser fácilmente determinada por una persona
experta en el arte. La química de los grupos protectores puede ser hallada, por ejemplo, en
T.W. Green y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., Wiley & Sons,
Inc., Nueva York (1999), el cual es incorporado a la presente como referencia en su totalidad.

20 Las reacciones pueden ser monitoreadas de acuerdo con cualquier método conocido
en el arte. Por ejemplo, la formación de productos puede ser monitoreada mediante medios
espectroscópicos, tales como espectrometría de resonancia magnética nuclear (por ej., ¹H o
¹³C) espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ej., UV-visible), o espectrometría de
masa, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alta performance (HPLC) o
25 cromatografía en capa delgada.

Composiciones Farmacéuticas

Se proveen adicionalmente composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar un
sujeto, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
30 Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes
farmacéuticamente aceptables.

Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que no es indeseable
biológicamente o de otro modo, es decir el material puede ser administrado a un sujeto sin
causar ningún efecto indeseable o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los
35 otros componentes de la composición farmacéutica en la cual está contenido. El portador
puede ser seleccionado para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para
minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como es bien conocido para una
persona experta en el arte. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos.

5 Los compuestos descriptos pueden ser administrados mediante cualquier ruta adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para tal ruta, y en una dosis efectiva para el tratamiento o prevención buscados. Los compuestos activos y composiciones, por ejemplo, pueden ser administrados oralmente, rectalmente, parenteralmente, ocularmente, en forma inhalatoria o tópicamente. En particular, la
10 administración puede ser epicutánea, por inhalación, enema, conjuntival, gotas para ojos, gotas para oídos, alveolar, nasal, intranasal, vaginal, intravaginal, transvaginal, ocular, intraocular, transocular, enteral, oral, intraoral, transoral, intestinal, rectal, intrarrectal, transrectal, inyección, infusión, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intracardiaca, subcutánea, intraósea, intradermal,
15 intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosal, intramedular, intraocular, intracraneal, transdérmica, transmucosal, transnasal, por inhalación, intracisternal, epidural, peridural, intravitreal, etc.

Los portadores adecuados y sus formulaciones están descriptos en Remington: The Science y Practice of Pharmacy (19^a ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company,
20 Easton, Pa., 1995. La administración oral de una forma de dosificación sólida puede ser, por ejemplo, presentada en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas o tabletas, conteniendo cada una cantidad predeterminada de al menos uno de los compuestos o composiciones descriptos. En algunas formas, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En algunas formas, la forma de dosificación oral es
25 sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En tales formas de dosificación sólida, los compuestos de la Fórmula I son comúnmente combinados con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón o pueden ser preparadas con recubrimientos entéricos.

30 En algunas formas, la administración oral puede ser en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en el arte (por ej., agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes,
35 emulsificantes, de suspensión, saborizantes (por ej. edulcorantes) y/o aromatizantes.

En algunas formas, las composiciones descriptas pueden comprender una forma de dosificación parenteral. La “administración parenteral” incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneales, inyecciones intramusculares,

5 inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ej. suspensiones acuosas y oleaginosas inyectables estériles) pueden ser formuladas de acuerdo con el arte conocido utilizando agentes humectantes, dispersantes y/o agentes de suspensión, adecuados. Típicamente, se utiliza una cantidad apropiada de un portador farmacéuticamente aceptable en la formulación para lograr una formulación isotónica. Los ejemplos de portadores
10 farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. Otros excipientes aceptables incluyen, pero no están limitados a, espesantes, diluyentes, tampones, preservantes, tensioactivos y lo similar.

En algunas formas, las composiciones descritas pueden comprender una forma de dosificación tópica. “Administración tópica” incluye, por ejemplo, administración
15 transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o intranasal o administración por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, spray, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los
20 compuestos y composiciones son administradas mediante un dispositivo transdérmico, la administración será cumplida utilizando un parche tanto del tipo de reservorio y membrana porosa como de la variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, vendas, espumas, películas, parches para piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, apósitos y microemulsiones.
25 También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse realzadores de penetración –ver por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (Octubre 1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica para el ojo incluyen, por
30 ejemplo, gotas oculares en donde el compuesto o composición descritos están disueltos o suspendidos en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o auricular puede estar en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ej.
35 esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ej. silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede ser incorporado un polímero tal como ácido poliacrílico entrecruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil

5 celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelan, junto con un preservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones pueden también ser suministradas mediante iontoforesis.

Pueden también utilizarse otros portadores y modos de administración conocidos en el arte farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas descritas pueden ser preparadas
10 mediante cualquier técnica de farmacia bien conocida, tal como formulación y procedimientos de administración efectivos. Las consideraciones anteriores respecto de las formulaciones y procedimientos de administración efectivos son bien conocidas en el arte y están descriptos en libros de texto estándares. Las formulaciones de drogas están discutidas en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing
15 Co., Easton, Pa., 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3^a Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos descriptos pueden ser utilizados, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento o prevención de varias condiciones o estados de una
20 enfermedad. La administración de dos o más compuestos “en combinación” significa que dos compuestos son administrados suficientemente próximos en tiempo de modo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos pueden ser administrados simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente.

Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de
25 un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para modular la actividad del receptor de ghrelina, de modo de mejorar la prevención y tratamiento de enfermedades humanas asociadas al receptor de ghrelina, tales como obesidad y/o trastornos metabólicos.

30 *Métodos*

Todos los métodos de la invención pueden ser llevados a la práctica con un compuesto de la invención solo o en combinación con otros agentes.

Los compuestos y composiciones descriptos anteriormente son útiles para la
35 inhibición, reducción, prevención, y/o tratamiento de enfermedades que están patofisiológicamente moduladas por el receptor de ghrelina. En consecuencia, en algunas formas, se describen métodos para prevenir y/o tratar enfermedades que están patofisiológicamente moduladas por el receptor de ghrelina, que comprenden administrar a

5 un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los sujetos adecuados pueden incluir sujetos mamíferos. Los mamíferos incluyen, pero no están limitados a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y lo similar, y comprende mamíferos en útero. En algunas
10 formas, los humanos son los sujetos. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y de cualquier estado de desarrollo.

Las enfermedades moduladas por el receptor de ghrelina y potencialmente tratables por los métodos descritos en la presente, incluyen obesidad, sobrepeso, trastornos alimenticios, diabetes, síndrome metabólico, caquexia resultante de cáncer, insuficiencia
15 cardíaca congestiva, emaciación o SIDA, falla hepática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad gastrointestinal, trastorno gástrico o abuso de sustancias. Los trastornos metabólicos potencialmente tratables por los métodos de la presente incluyen diabetes, Diabetes Tipo I, Diabetes Tipo II, inadecuada tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia,
20 hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, envejecimiento, Síndrome X, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, infarto, hipertensión y enfermedad vascular periférica. Trastornos gástricos potencialmente tratables por los métodos de la presente incluyen íleo pos-operativo (POI), gastroparesis diabética, y disfunción intestinal inducida por opioides. Enfermedades gastrointestinales potencialmente tratables por los métodos de la presente incluyen síndrome
25 de intestino irritable, gastritis, enfermedad de reflujo ácido, gastroparesis, y dispepsia funcional. Abusos de sustancias potencialmente tratables por los métodos de la presente incluyen abuso de alcohol y drogas, y dichas drogas incluyen anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metacualona, y opioides.

En algunas formas de realización de la invención, el compuesto de la Fórmula I es útil
30 en el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi, un trastorno genético que usualmente involucra el cromosoma 15. Prader-Willi está caracterizado por obesidad, hipotonía o pobre tono muscular, y significativas demoras en desarrollo en niños afectados por este trastorno.

En algunas formas de realización de la invención, el compuesto de la Fórmula I es útil en el tratamiento de un trastorno de sobrealimentación. Un trastorno de sobrealimentación es
35 una compulsión compleja a comer. La ingesta puede ser excesiva (sobrealimentación compulsiva); puede incluir ingesta normal interrumpida con episodios de purga; o puede incluir ciclos de atracón y purga. El trastorno sobrealimenticio más importante es la Bulimia nervosa. Otro trastorno sobrealimenticio ampliamente difundido y en rápida expansión es la

5 sobrealimentación compulsiva, también denominada Trastorno Alimenticio por Atracón (BED). En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I es utilizado para el tratamiento de BED.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I es útil en el tratamiento de constipación y dismotilidad gástrica inducidas por Parkinson. En algunas
10 formas de realización, el compuesto de la Fórmula I es útil en el tratamiento de náusea y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV).

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I es útil en el tratamiento de inflamación, dolor agudo y crónico y mareos por movimiento.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I es útil en el
15 tratamiento de abuso de drogas y alcohol. En algunos métodos el compuesto de la Fórmula I es un modulador del receptor de ghrelina. En algunos otros métodos el compuesto de la Fórmula I es un agonista del receptor de ghrelina. En algunos métodos el compuesto de la Fórmula I es un antagonista del receptor de ghrelina. En algunos métodos, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado mediante una o
20 más rutas seleccionadas del grupo que consiste de administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral, gotas oculares, parenteral y tópica. En algunos otros métodos, la administración es llevada a cabo administrando una forma oral del compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la Fórmula I pueden estar en el rango de aproximadamente 0,01 microgramos por Kg ($\mu\text{g/Kg}$) de peso corporal por día a aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal por día, o desde
30 aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/Kg/día}$ a aproximadamente 10 mg/Kg/día, o desde aproximadamente 1 $\mu\text{g/Kg/día}$ a aproximadamente 5 mg/Kg/día, o desde aproximadamente 10 $\mu\text{g/Kg/día}$ a aproximadamente 5 mg/Kg/día, o desde aproximadamente 100 $\mu\text{g/Kg/día}$ a aproximadamente 5 mg/Kg/día, o desde aproximadamente 500 $\mu\text{g/Kg/día}$ a aproximadamente 5 mg/Kg/día.

35

Definiciones de Términos

A lo largo de esta solicitud se citan diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en su totalidad están incorporadas a la presente como referencia con el objeto

5 de describir más completamente el estado del arte a la cual pertenece. Las referencias descriptas están también individualmente y específicamente incorporadas como referencia a la presente para el material contenido en ellas que es discutido en la oración en la cual se realiza la referencia.

1. Un, una, el, la

10 Como se utiliza en la memoria descriptiva y reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente indique de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a “un portador farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de tales portadores, y lo similar.

2. Abreviaturas

15 Pueden utilizarse abreviaturas que son bien conocidas para una persona con conocimiento común en el arte, (por ej. “h” o “hr” por hora u horas, “g” o “gm” para gramo(s), “mL” para mililitros y “t.a.” para temperatura ambiente, “nm” para nanómetros, “M” para molar y abreviaturas similares).

3. Aproximadamente

20 El término “aproximadamente” cuando se utiliza para modificar la cantidad de un ingrediente en una composición, concentraciones, volúmenes, temperatura de proceso, tiempo de proceso, rendimientos, caudales, presiones y valores similares y rangos de los mismos, empleados en la descripción de las formas de realización descriptas, se refiere a una variación en la cantidad numérica que puede ocurrir, por ejemplo, mediante procedimientos
25 típicos de medición y manipulación utilizados para preparar los compuestos, composiciones, concentrados o formulaciones de uso; mediante error inadvertido en estos procedimientos; mediante diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los materiales o ingredientes de partida utilizados para llevar a cabo los métodos, y consideraciones similares. El término “aproximadamente” también comprende cantidades que difieren debido al envejecimiento de
30 una composición o formulación con una concentración o mezcla particular inicial, y cantidades que difieren debido a mezclado o procesamiento de una composición o formulación con una concentración o mezcla inicial particular. Si están modificadas por el término “aproximadamente” las reivindicaciones anexas a la presente incluyen equivalentes a estas cantidades.

35 4. Comprende

A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta solicitud, la palabra “comprende” y variaciones de la misma, tales como “comprendiendo” y “comprenden”,

5 significa “incluyendo pero no limitado a” y no está destinada a excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, enteros o etapas.

5. Agonista del Receptor de Ghrelina

Un agonista del receptor de ghrelina es cualquier molécula que se une y activa el receptor de Ghrelina en las células.

10 6. Antagonista del Receptor de Ghrelina

Un antagonista del receptor de ghrelina es cualquier molécula que se une e inhibe la actividad del receptor de Ghrelina.

7. Patofisiológicamente Mediado por el Receptor de Ghrelina

15 Algo es “patofisiológicamente mediado por el receptor de ghrelina” si el receptor de ghrelina está involucrado en los cambios funcionales en el cuerpo asociados con, o resultantes de, enfermedad o heridas.

8. Obesidad

Obesidad es una condición médica en la cual grasa corporal en exceso se ha acumulado hasta el grado en que puede tener un efecto adverso en la salud, conduciendo a
20 una expectativa de vida reducida y/o problemas de salud incrementados. El tratamiento de la obesidad incluye inducir pérdida de peso, reducir peso corporal, reducir ingesta de alimento, reducir apetito, aumentar tasa metabólica, reducir ingesta de grasa, reducir el ansia o antojo por hidratos de carbono; o inducir saciedad. Los trastornos relacionados con obesidad en la presente están asociados con, causados por, o son el resultado de la obesidad. Los ejemplos
25 de trastornos relacionados con la obesidad, incluyen sobrealimentación, atracón alimenticio y bulimia, hipertensión, diabetes, elevadas concentraciones de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de mama, de próstata y de colon, osteoartritis, apnea de sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca
30 congestiva, enfermedad coronaria cardíaca, muerte súbita, apoplejía, enfermedad policística ovárica, craneofaringioma, Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos deficientes en GH, variantes normales de corta estatura, síndrome de Turner, y otras condiciones patológicas que muestran reducida actividad metabólica o una disminución en el gasto energético en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasa, por ej. niños
35 con leucemia linfoblástica aguda. Ejemplos adicionales de trastornos relacionados con obesidad son síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como infertilidad, hipogonadismo en hombres e hirsutismo en mujeres, trastornos de motilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastro-esofágico relacionado con

5 obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación por obesidad
 (síndrome de Pickwickian), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación
 sistémica de la vasculatura, arterioesclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de
 espalda baja, enfermedad vesicular, gota y cáncer de riñón, adicción a la nicotina, adicción a
10 sustancias y alcoholismo. Las composiciones de la presente invención son también útiles
 para reducir el riesgo de consecuencias resultantes de la obesidad, tal como reducir el riesgo
 de hipertrofia ventricular izquierda.

9. Trastorno Metabólico

 Un trastorno metabólico es un trastorno del metabolismo, tal como diabetes, Diabetes
 Tipo I, Diabetes Tipo II, inadecuada tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina,
15 hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,
 dislipidemia, obesidad, envejecimiento, Síndrome X, aterosclerosis, enfermedad cardíaca,
 apoplejía, hipertensión y enfermedad vascular periférica.

10. Insuficiencia cardíaca congestiva

 La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF por su sigla en inglés) es un trastorno en el
20 cual la función del corazón como bomba para suministrar sangre rica en oxígeno al cuerpo es
 inadecuada para satisfacer las necesidades del cuerpo. La insuficiencia cardíaca congestiva
 puede ser causada por enfermedades que debilitan el músculo cardíaco, o enfermedades que
 causan rigidez de los músculos cardíacos, o enfermedades que aumentan la demanda de
 oxígeno del tejido corporal más allá de la capacidad de suministro del corazón. Muchas
25 enfermedades pueden perjudicar la acción de bombeo de los ventrículos. Por ejemplo, los
 músculos de los ventrículos pueden ser debilitados por ataques cardíacos o infecciones
 (miocarditis). La capacidad de bombeo disminuida de los ventrículos debido a debilitamiento
 muscular es llamada disfunción sistólica. Después de cada contracción ventricular (sístole)
 los músculos del ventrículo necesitan relajarse para permitir que la sangre de la aurícula llene
30 los ventrículos. Esta relajación de los ventrículos es llamada diástole. Enfermedades tales
 como hemocromatosis o amiloidosis pueden causar rigidez del músculo cardíaco y perjudicar
 la capacidad de los ventrículos de relajarse y llenarse; esto es referido como disfunción
 diastólica. La causa más común de esto es la alta presión sanguínea de larga duración que da
 por resultado un corazón engrosado (hipertrofiado). Adicionalmente, en algunos pacientes,
35 aunque la acción de bombeo y la capacidad de llenado del corazón pueden ser normales, la
 demanda de oxígeno anormalmente alta de los tejidos corporales (por ejemplo, con
 hipertiroidismo) puede hacer difícil al corazón proveer un adecuado flujo sanguíneo (falla
 cardíaca de alto débito). En algunos pacientes uno o más de estos factores puede estar

5 presente para causar insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca congestiva
puede afectar muchos órganos del cuerpo. Por ejemplo, los músculos cardíacos debilitados
pueden no ser capaces de suministrar suficiente sangre a los riñones, los cuales entonces
comienzan a perder su capacidad normal de excretar sal (sodio) y agua. Esta función renal
disminuida puede causar que el cuerpo retenga más fluido. Los pulmones pueden tornarse
10 congestionados con fluido (edema pulmonar) y disminuye la capacidad de la persona para el
ejercicio. De manera similar se puede acumular fluido en el hígado, perjudicando de este
modo su capacidad para librar al cuerpo de toxinas y producir proteínas esenciales. Los
intestinos pueden tornarse menos eficientes en absorber nutrientes y medicinas. Con el
tiempo, no tratada, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva afectará
15 virtualmente cada órgano en el cuerpo.

11. Acción de Agonismo

Acción de agonismo se refiere a la unión de una molécula a un receptor lo que
conduce a la activación del receptor, disparando así una respuesta celular similar a la
respuesta celular para un agonista conocido del receptor.

20 12. Acción de Antagonismo

Acción de antagonismo se refiere a la unión de una molécula a un receptor que
conduce a la inhibición del receptor.

13. Modular

Modular, o formas de la misma, significa incrementar, disminuir o mantener una
25 actividad celular mediada a través de una diana celular. Se entiende que cuando una de estas
palabras es utilizada, también se describe que podría estar incrementada 1%, 5%, 10%, 20%,
50%, 100%, 500%, o 1000% respecto de un control, o podría estar disminuida 1%, 5%, 10%,
20%, 50%, o 100% respecto de un control.

14. Opcional

30 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito
subsiguientemente puede o no puede ocurrir y que la descripción incluye instancias en donde
dicho evento o circunstancia ocurre e instancias en donde no ocurre.

15. O

La palabra "o" o términos similares como se utiliza en la presente significa cualquier
35 miembro de una lista particular y también incluye cualquier combinación de miembros de esa
lista.

16. Publicaciones

5 A lo largo de esta solicitud, se hace referencia varias publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en su totalidad están de este modo incorporadas como referencia en esta solicitud con el objeto de describir más completamente el estado del arte a la cual pertenece. Las referencias descritas también están individualmente y específicamente incorporadas como referencia en la presente para el material contenido en
10 ellas que está discutido en la oración en la cual se realiza la referencia.

17. Sujeto

 Como se utiliza en la presente, se entiende por “sujeto” un individuo. Así el “sujeto” puede incluir, por ejemplo, animales domesticados, tales como gatos, perros, etc., ganado (por ej. bovinos, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ej.
15 ratones, conejos, ratas, cobayos, etc.), mamíferos, mamíferos no humanos, primates, primates no humanos, roedores, aves, reptiles, anfibios, peces y cualquier otro animal. El sujeto puede ser un mamífero tal como un primate o un humano. El sujeto también puede ser un no-humano.

18. Tratamiento

20 Mediante “tratar” o “tratamiento” se indica la gestión médica de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, condición patológica o trastorno. Estos términos incluyen tratamiento activo, esto es, tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, condición patológica o trastorno, y también incluye tratamiento causal, esto es, tratamiento dirigido hacia la eliminación de la
25 causa de la enfermedad, condición patológica o trastorno asociados. Estos términos pueden significar que se reducen los síntomas de la enfermedad subyacente y/o que se reducen una o más de las causas o mecanismos celulares, fisiológicos o bioquímicos subyacentes que causan los síntomas. Se entiende que reducido, como se utiliza en este contexto, significa en relación con el estado de la enfermedad, incluyendo el estado molecular de la enfermedad, no
30 sólo el estado fisiológico de la enfermedad. En ciertas situaciones un tratamiento puede inadvertidamente causar daño. Además, estos términos incluyen tratamiento paliativo, esto es, tratamiento diseñado para el alivio de síntomas en lugar de curar la enfermedad, condición patológica o trastorno; tratamiento preventivo, esto es, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcialmente o completamente el desarrollo de la enfermedad, condición patológica o
35 trastorno asociados; y tratamiento de soporte, esto es, tratamiento empleado para suplementar otra terapia específica dirigida a la mejora de la enfermedad, condición patológica o trastorno asociados. Estos términos significan tanto tratamiento que tiene un propósito curativo o paliativo y tratamiento que tiene propósito preventivo. El tratamiento puede ser realizado en

5 forma aguda o crónica. Debe entenderse que el tratamiento puede significar una reducción de uno o más síntomas o características en por lo menos 5% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,9%, 99,99%, 100%, en relación con un control. En el contexto de estos términos, prevenir se refiere a la capacidad de un compuesto o composición (tal como los compuestos y composiciones descritos) para prevenir una enfermedad
10 identificada en la presente en pacientes diagnosticados como que tienen la enfermedad o que están en riesgo de desarrollar tal enfermedad. En este contexto, prevenir incluye demorar el comienzo de la enfermedad en relación con un control. Estos términos no requieren que el tratamiento de hecho sea efectivo para producir cualquiera de los resultados deseados. Es suficiente que los resultados sean deseados.

15 19. Terapéuticamente Efectiva

La expresión “terapéuticamente efectiva” significa que la cantidad de la composición utilizada es una cantidad suficiente para tratar un sujeto como se define en la presente.

20 20. Toxicidad

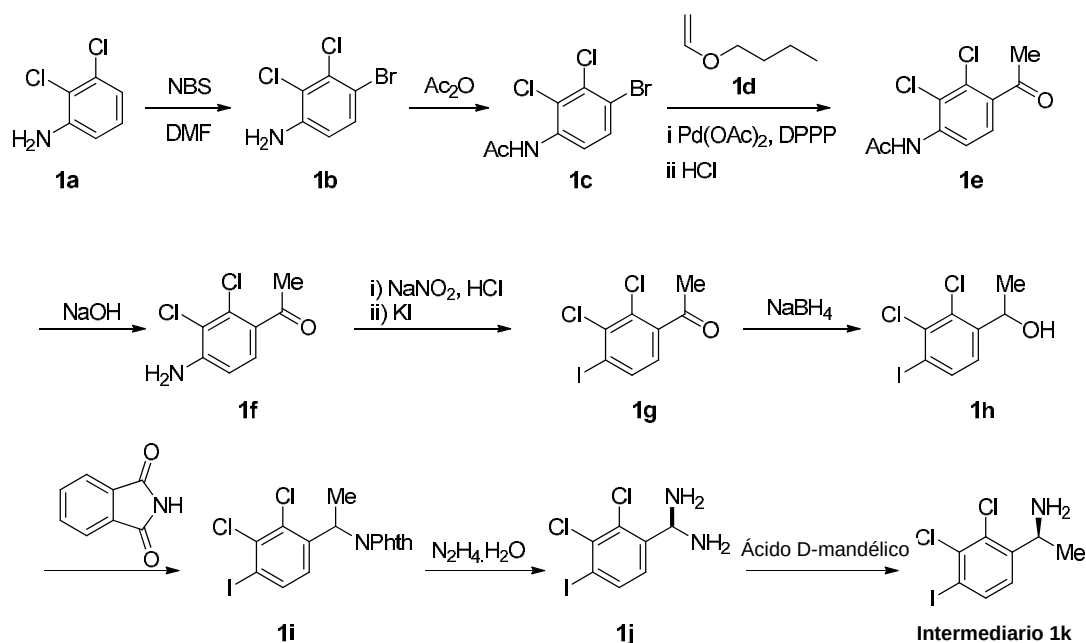
Toxicidad es el grado en que una sustancia, molécula, es capaz de dañar algo, tal como una célula, un tejido, un órgano, o un organismo completo, que ha sido expuesto a la sustancia o molécula. Por ejemplo, el hígado, o células en el hígado, hepatocitos, pueden ser dañados por ciertas sustancias. Los métodos de la presente invención son preferiblemente no tóxicos.

La invención será descrita en mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los
25 siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos, y no están destinados a limitar la invención de ninguna manera. Aquellos expertos en el arte reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o modificados para brindar esencialmente los mismos resultados.

30 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1

Síntesis del Intermediario 1k



5

Etapa 1:

A una solución de **1a** (100 g, 0,62 mol) en DMF (1,2 L) se agregó *N*-bromosuccinimida (110 g, 0,62 mol) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h, luego se agregó agua (800 mL) y la mezcla resultante fue extraída con EtOAc (3 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter de petróleo para proporcionar **1b** (133,7 g, 89% de rendimiento) como un sólido pardo. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): *d*= 7,30 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 4,22 (br, 2 H). LC-MS: 241 [M+1]⁺.

15

Etapa 2:

A una solución de **1b** (133,7 g, 0,55 mol) en CH₂Cl₂ seco (1,5 L) se agregó anhídrido acético (110 g, 0,62 mol) gota a gota durante un período de 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, luego diluida con CH₂Cl₂ (300 mL) y lavada con agua (150 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter de petróleo (300 mL) para proporcionar el compuesto **1c** (143,0 g, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 8,26 (d, 1 H), 7,63 (br, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 2,26 (s, 3 H), LC-MS: 280 [M-1]⁻.

25

Etapa 3:

5 Una mezcla del compuesto **1c** (50,0 g, 0,18 mol), butil vinil éter (**1d**, 89,0 g, 0,89 mol), bis(1,3-difenilfosfino)propano (DPPP, 22,0 g, 0,053 mol), TEA (100 mL, 0,71 mol) y Pd(OAc)₂ (6,4 g, 0,027 mol) en DMSO (1,2 L) fue calentada a 130°C bajo N₂ durante la noche. Después que la reacción fue completada, la mezcla fue enfriada a 0°C y se agregó HCl 2N (480 mL) gota a gota durante un período de 30 minutos. Luego, la mezcla fue extraída con EtOAc (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc:EP=1:10) para proporcionar **1e** (19,5 g, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 8,46 (d, 1 H), 7,82 (br, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), LC-MS: 244 [M-1].

15

Etapas 4:

A una solución de **1e** (21,9 g, 89,4 mmol) en MeOH (350 mL) se agregó solución 2N de NaOH (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 50°C durante la noche, luego enfriada y concentrada bajo presión reducida. El sólido resultante fue triturado con agua (100 mL) durante 30 min y filtrado para proporcionar **1f** (18,0 g, 98% de rendimiento) como un sólido pardo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 7,48 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,56 (br, 2 H), 2,62 (s, 3 H). LC-MS: 202[M-1].

Etapas 5:

25 A una mezcla del compuesto **1f** (18,0 g, 89,2 mmol) y hielo (360 g) en HCl conc. (180 mL) se agregó una solución de NaNO₂ (9,2 g, 133,7 mmol) en agua (20 mL) gota a gota durante un período de 30 minutos, y la mezcla resultante fue agitada en un baño de hielo durante 30 min. Se agregó una solución de KI (74,0 g, 446 mmol) en agua (360 mL) gota a gota durante 45 min a 0°C. La mezcla fue agitada durante 30 min y luego extraída con EtOAc (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc:EP=1:40) para proporcionar el compuesto **1g** (23,9 g, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 7,6 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 2,62 (s, 3 H).

Etapas 6:

35 A una solución del compuesto **1g** (23,9 g, 76,1 mmol) en MeOH (100 mL)/THF (100 mL) se agregó lentamente NaBH₄ (2,9 g, 76,1 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 min, y luego apagada con agua (100 mL). La mezcla fue extraída con

5 EtOAc (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc:EP=1:10) para proporcionar **1h** (22,4 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 7,81 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 5,23 (q, 1 H), 2,17 (br, 1 H), 1,47 (d, 3 H).

10

Etapas 7:

A una mezcla de **1h** (22,4 g, 70,9 mmol), ftalimida (12,5 g, 85,0 mmol) y PPh₃ (22,3 g, 85,0 mmol) en THF seco (450 mL) se agregó DIAD (21,5 g, 106,3 mmol) a temperatura ambiente bajo protección de N₂. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y
15 luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc:EP=1:15) para proporcionar **1i** (18,5 g, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 7,78-7,84 (m, 3 H), 7,70-7,73 (m, 2 H), 7,41-7,43 (d, 1 H), 5,76-5,81 (q, 1 H), 1,84 (d, 3 H).

Etapas 8:

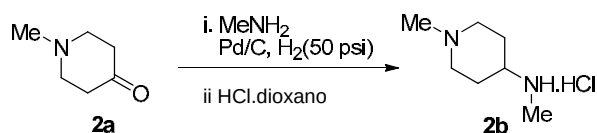
Una solución de **1i** (7,2 g, 16,2 mmol) e hidrato de hidrazina (98%, 4,0 g, 80,9 mmol) en MeOH (150 mL) fue calentada bajo reflujo durante 2 h, luego enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua (100 mL) y extraído con CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas
25 bajo presión reducida para brindar **1j** (3,8 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 7,81 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 4,55 (q, 1 H), 1,36-1,38 (d, 3 H). LC-MS: 316 [M+1]⁺.

Etapas 9:

30 A una solución de **1j** (41,0 g, 0,13 mol) en metil tert-butil éter (750 mL) se agregó lentamente una solución de ácido D-mandélico (7,8 g, 0,052 mol) en metil tert-butil éter (110 mL) a 45°C. La mezcla fue agitada a esta temperatura durante 30 min luego enfriada y filtrada. El sólido blanco obtenido fue particionado entre solución 5% de NaOH (300 mL) y metil tert-butil éter (300 mL). Las bi-fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con metil tert-
35 butil éter (300 mL). La capa orgánica combinada fue concentrada para proporcionar el **Intermediario 1k** (12 g, 58,5% de rendimiento) como un sólido blanco (ee%=98,0%, Chiralpak AD-H, 5 μm, 4,6*250 mm, fase móvil: Hex: EtOH : DEA=80 : 20 : 0,2), tiempo de retención = 6,408 min).

Ejemplo 2

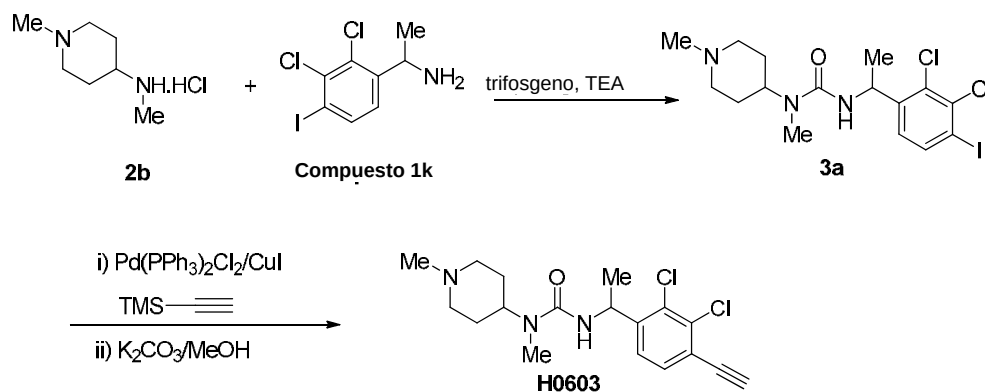
Síntesis del Compuesto 2b



Una suspensión de *N*-metil-4-piperidona **2a** (13,3 g, 58,6 mmol), NH_2Me (30% en MeOH, 100 mL) y Pd/C (0,66 g) en MeOH (200 mL) fue calentada a 60°C bajo atmósfera de H_2 (50 psi) durante la noche, luego enfriada y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en HCl en dioxano (3N, 100 mL) y agitado durante 30 min. El precipitado fue filtrado y lavado con EtOAc (50 mL) para proporcionar **2b** (7,7g, 54% de rendimiento) como un polvo blanco. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9,50 (br, 2 H), 3,48 (d, 2 H), 3,15-3,16 (m, 1 H), 2,96-3,01 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,22-2,28 (m, 2 H), 1,94-2,02 (m, 2 H), LC-MS: 129 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 3

Síntesis del Compuesto H0603



Etapa 1:

A una solución de **1k** (1,83 g, 5,8 mmol) en CH_2Cl_2 (70 mL) se agregó TEA (5,6 mL, 40,6 mmol) y trifosgeno (1,29 g, 4,4 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada durante 20 min, luego se agregó **2b** (1,14 g, 6,97 mmol). El baño de hielo fue removido y la mezcla fue agitada durante 30 min, luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre CH_2Cl_2 (50 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (50 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada con Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con una mezcla de EtOAc (1 mL) y éter de petróleo (20 mL) para

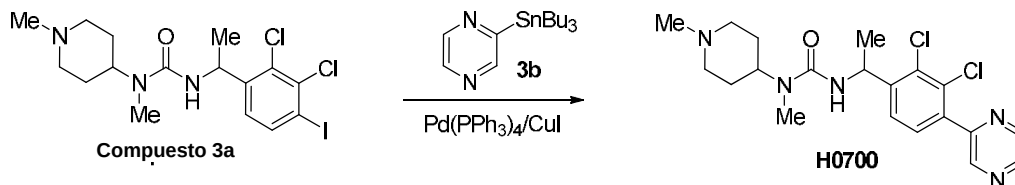
5 proporcionar el compuesto **3a** (2,31 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d= 7,74 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,19-5,21 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,48-4,51 (m, 1 H), 3,54-3,57 (m, 2 H), 2,72-2,84 (m, 8 H), 2,20-2,27 (m, 2 H), 1,70-1,77 (m, 2 H), 1,45 (d, 3 H). LC-MS: 470 [M+1]⁺.

10 Etapa 2:

Una mezcla de **3a** (3 g, 6,38 mmol), trimetilsililacetileno (3,1 g, 31,9 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (210 mg, 0,3 mmol) y CuI (85 mg, 0,45 mmol) en TEA (60 mL) fue calentada a 80°C bajo N₂ durante la noche, luego enfriada, diluida con CH₂Cl₂ (40 mL) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre EtOAc (40 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica fue separada, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH 1%) para proporcionar 2,4 g de sólido amarillo claro que fue disuelto en una suspensión de K₂CO₃ (0,75 g, 5,45 mmol) en MeOH (40 mL) y agitado a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla fue filtrada y concentrada bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre EtOAc (40 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica fue separada, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar **H0603** (1,9 g, 82% de rendimiento) como un polvo blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): d= 7,43 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 5,27-5,31 (m, 1 H), 4,81 (d, 1 H), 4,09-4,17 (m, 1 H), 3,38 (s, 1 H), 2,86-2,91 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,98-2,09 (m, 2 H), 1,61-1,65 (m, 2 H), 1,48-1,52 (m, 2 H), 1,46 (d, 3 H). LC-MS: 368 [M+1]⁺.

Ejemplo 4

Síntesis del Compuesto H0700



30

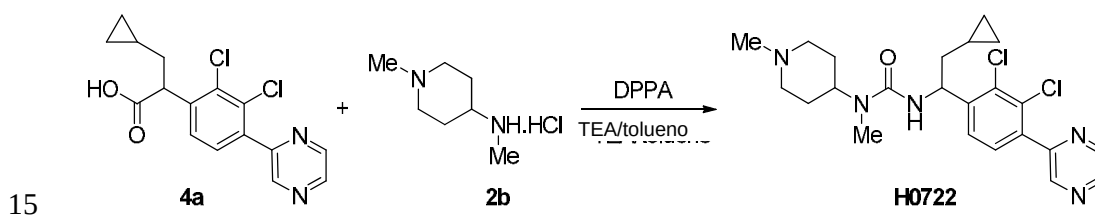
Una mezcla de **3a** (3,0 g, 6,38 mmol), **3b** (3,54 g, 9,57 mmol), CuI (243 mg, 1,27 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,47 g, 1,27 mmol) en 1,2-dimetoxietano (60 mL) fue calentada a 100°C bajo N₂ durante la noche, luego diluida con CH₂Cl₂ (100 mL) y filtrada. El filtrado fue lavado con salmuera (100 mL). La fase orgánica fue separada, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada

35

5 bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: CH₂Cl₂ 1:30, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0700** (1,3 g, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,90 (d, 1 H), 8,66-8,67 (m, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 5,35-5,39 (m, 1 H), 4,87 (d, 1 H), 4,13-4,14 (m, 1 H), 2,85-2,90 (m, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 1,69-1,77 (m, 2 H),
10 1,54-1,64 (m, 2 H), 1,51 (d, 3 H). LC-MS: 422 [M+1]⁺.

Ejemplo 5

Síntesis del Compuesto H0722

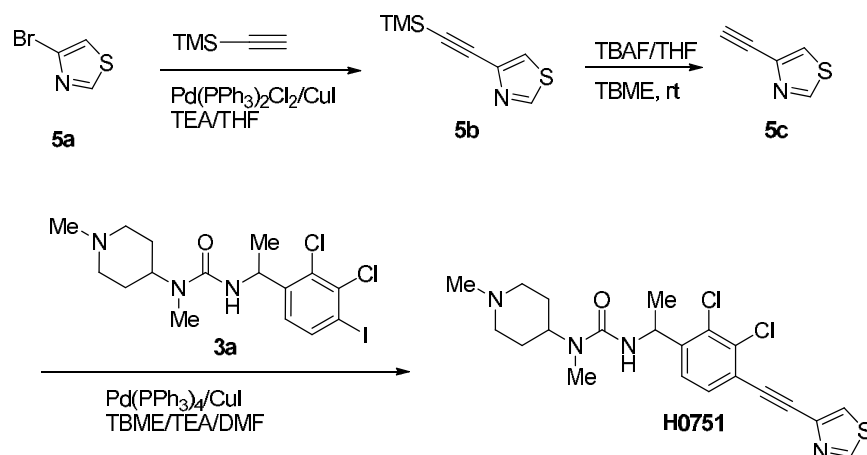


Una mezcla del compuesto **4a** (1,39 g, 4,08 mmol), **2b** (1,0 g, 6,1 mmol), DPPA (1,23 g, 4,5 mmol) y TEA (3 mL) en tolueno seco (100 mL) fue calentada bajo reflujo durante la noche, luego enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre EtOAc
20 (50 mL) y solución saturada de Na₂CO₃ (50 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera (50 mL), secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0722** (1,03 g, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,89 (d, 1 H), 8,66-8,67 (m, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 7,43
25 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 5,35-5,38 (m, 1 H), 5,21 (d, 1 H), 4,15-4,17 (m, 1 H), 2,85-2,90 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,97-2,05 (m, 2 H), 1,66-1,80 (m, 6 H), 0,68-0,70 (m, 1 H), 0,50-0,54 (m, 2 H), 0,14-0,15 (m, 2 H) LC-MS: 462 [M+1]⁺.

Ejemplo 6

Síntesis del Compuesto H0751

30



5

Etapa 1:

La mezcla de **5a** (5 g, 30,5 mmol), trimetilsililacetileno (3,6 g, 36,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (210 mg, 0,3 mmol) y CuI (85 mg, 0,45 mmol) en TEA (150 mL) fue calentada a 80°C durante 3h bajo N₂, luego enfriada, diluida con Et₂O (100 mL) y lavada con salmuera (100 mL). La fase orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:15) para proporcionar **5b** (4,3 g, 79% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 8,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 0,26 (s, 9H)

Etapa 2:

A una solución del compuesto **5b** (4,1 g, 22,5 mmol) en TBME (100 mL) a temperatura ambiente se agregó Bu₄NF (1M en THF) (22,5 ml, 22,5 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min, luego apagada con agua (100 mL). La fase orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y filtrada para brindar el compuesto **7c** crudo en TBME (80 mL) que fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

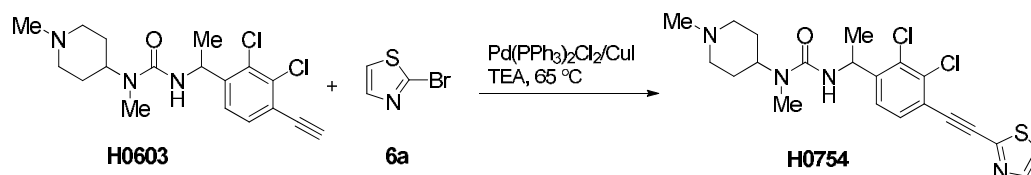
Una solución del compuesto **5c** crudo en TBME se agregó a una mezcla de **3a** (3 g, 6,3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (660 mg, 0,95 mmol), CuI (180 mg, 0,95 mmol) en DMF (50 ml) y TEA (10 mL). La mezcla fue calentada a 110°C bajo N₂ durante la noche en un tubo sellado, luego enfriada, diluida con CH₂Cl₂ (100 mL) y filtrada. El filtrado fue lavado con salmuera (100 mL) y la fase orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0751** (1,18 g, 40% de

5 rendimiento) como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,76 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 5,22-5,26 (m, 1 H), 4,73-4,74 (d, 1 H), 4,03-4,09 (m, 1 H), 2,81 (br, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,91-1,99 (m, 2 H), 1,63-1,69 (m, 2 H), 1,52-1,62 (m, 2 H), 1,41 (d, 3 H). LC-MS: 451 $[\text{M}+1]^+$.

10

Ejemplo 7

Síntesis del Compuesto H0754



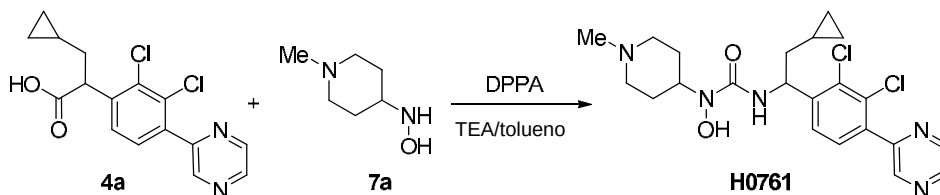
15

Una mezcla de **H0603** (2,2 g, 6 mmol), **6a** (2,97 g, 18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,66 g, 0,9 mmol) y CuI (264 mg, 1,38 mmol) en TEA (50 mL) fue calentada a 65°C bajo N_2 durante la noche, luego enfriada, diluida con CH_2Cl_2 (100 mL) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica fue separada, secada con Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH_4OH 1%) para proporcionar **H0754** (990 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,91 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,32-5,26 (m, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,47-4,60 (m, 1 H), 3,40-3,62 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,76-2,91 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 1,70-1,90 (m, 4 H), 1,51 (d, 3 H). LC-MS: 451 $[\text{M}+1]^+$.

25

Ejemplo 8

Síntesis del Compuesto H0761



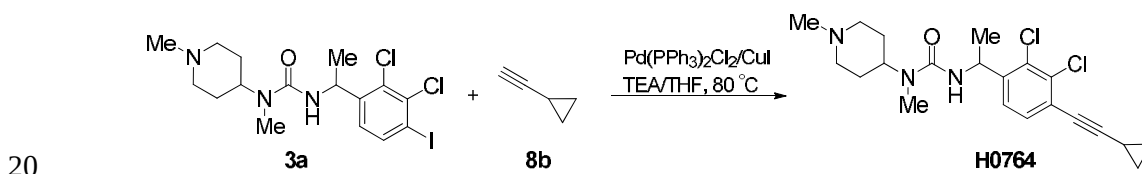
30

Una mezcla del compuesto **4a** (2,3 g, 6,78 mmol), DPPA (1,86 g, 6,78 mmol) y TEA (10,2 mL) en tolueno seco (200 mL) fue agitada a 110°C durante 2 h, luego enfriada a temperatura

5 ambiente y se agregó el compuesto **7a** (1,75 g, 13,56 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre EtOAc (100 mL) y solución saturada de Na₂CO₃ (100 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera (100 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en
 10 columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0761** (1,4 g, 48,3% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,11 (s, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 8,66 (m, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 5,35 (m, 1 H), 3,97-4,04 (m, 1 H), 2,86-2,93 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,93-2,13 (m, 4 H), 1,79-1,86 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 2 H), 1,55-1,58 (d, 1 H), 0,65-0,70 (m, 1 H), 0,46-0,50 (m, 2 H),
 15 0,11-0,14 (m, 2 H). LC-MS: 464 [M+1]⁺.

Ejemplo 9

Síntesis del Compuesto H0764

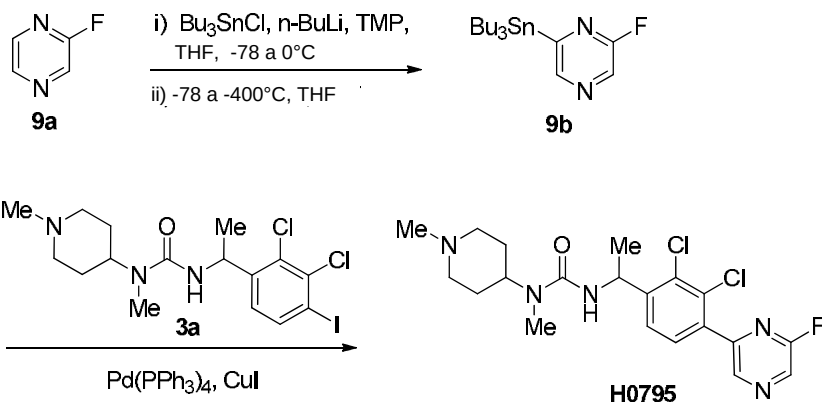


A una solución de **3a** (2,0 g, 4,26 mmol) y **8b** (1,4 g, 21,2 mmol) en THF seco (10 mL) y TEA (1,8 g, 17 mmol) se agregó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (597 mg, 0,85 mmol) y CuI (220 mg, 1,16 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla fue calentada a 80°C durante la noche en
 25 un tubo sellado, luego enfriada, diluida con CH₂Cl₂ (50 mL) y filtrada. El filtrado fue lavado con salmuera (50 mL) y la fase orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0764** (990 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,27 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 5,24-5,29 (m, 1 H), 4,78 (d, 1 H), 4,07-4,14 (m, 1 H), 2,74-2,88 (m, 2 H),
 30 2,76 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,96-2,04 (m, 2 H), 1,40-1,73 (m, 5 H), 1,38 (d, 3 H), 0,70-0,90 (m, 4 H). LC-MS: 408 [M+1]⁺.

Ejemplo 10

Síntesis del Compuesto H0795

35



5

Etapa 1:

A una solución 2,5 M de *n*-butil litio (40 mL, 0,1 mol) en THF anhidro (250 mL) enfriada a -78°C bajo protección de N_2 se agregó **TMP** (2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 15 g, 0,106 mol) gota a gota durante un período de 20 minutos. La mezcla fue calentada a 0°C reemplazando el baño de hielo seco/acetona con un baño de hielo y agitada durante 1,5 h. La mezcla fue enfriada nuevamente a -78°C y se agregó una solución de **9a** (3 g, 0,03 mol) y cloruro de tributil estaño (10 g, 0,03 mol) en 50 mL de THF seco durante 10 min. La mezcla fue agitada a -78°C durante 6 h, luego calentada a -40°C reemplazando el baño de hielo seco/acetona con un baño de hielo seco/acetonitrilo. Se agregó una solución de HCl 35%, etanol y THF (1:4:5). La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y lavada con solución saturada de NaHCO_3 (100 mL) y extraída con EtOAc (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc: éter de petróleo=1:15) para proporcionar **9b** (3,4 g, 29% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,41 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 1,8-0,53 (m, 27 H).

20

Etapa 2:

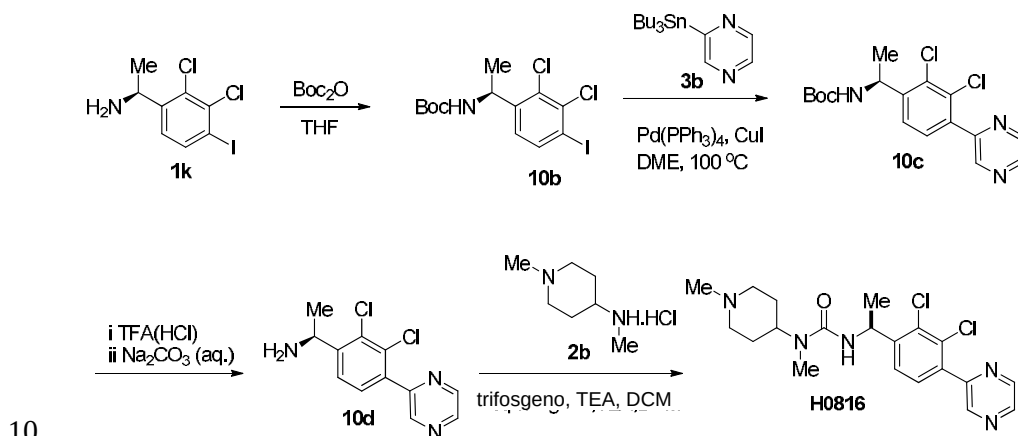
A una solución de **3a** (2,0 g, 4,4 mmol) y **9b** (3,4 g, 9,35 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 mL) se agregaron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (800 mg, 0,69 mmol) y CuI (40 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla fue luego calentada a 90°C durante la noche, luego enfriada, diluida con CH_2Cl_2 (100 mL) y filtrada. El filtrado fue lavado con salmuera (100 mL) y la fase orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:30, NH_4OH 1%) para proporcionar el compuesto **H0795** (1,0 g, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,83 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,26-5,30 (m, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,47-4,60 (m, 1 H), 2,90-

30

5 2,95 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,10-2,17 (m, 2 H), 1,78-1,83 (m, 2 H), 1,59-1,64 (m, 2 H), 1,51 (d, 3 H). LC-MS: 440 [M+1]⁺.

Ejemplo 11

Síntesis de H0816



Etapa 1:

A una solución de **1k** (12,0 g, 38,1 mmol), solución sat. de NaHCO_3 (120 mL) en THF (480 mL), se agregó $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16,6 g, 76,2 mmol) a t.a. Luego la mezcla fue agitada a t.a. durante la noche. Se agregaron a la mezcla acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera (500 mL), secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, AE:EP=1:5) para proporcionar **10b** (15,4 g, 97,5% de rendimiento) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 1,27 (s, 12H).

20

Etapa 2:

A una solución de **10b** (5,0 g, 12,0 mmol) y **3b** (5,3 g, 14,4 mmol) en 1,2-dimetoxietano (150 mL) se agregaron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,39 g, 2,4 mmol), CuI (228 mg, 2,4 mmol) y LiCl (50,4 mg, 2,1 mmol) a t.a. bajo N_2 . La mezcla fue luego calentada a 105°C durante la noche, luego enfriada y concentrada bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL) a la mezcla anterior que fue luego filtrada. La fase orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, AE:EP=1:10) para proporcionar el compuesto **10c** (3,47 g, 78,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

30

5 $d = 8,93$ (d, 1H), 8,69-8,70 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 5,19-5,23 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 1,45 (s, 12 H).

Etapas 3:

10 A una solución de **10c** (3,47g, 9,5 mmol) en DCM (100 mL) enfriada a 0°C se agregó TFA (35 mL) gota a gota. La mezcla fue agitada a t.a. durante 1 h y luego concentrada bajo presión reducida. Se agregó DCM (100 mL) al residuo anterior y fue enfriado a 0°C. Se agregó solución sat. de Na₂CO₃ gota a gota a la mezcla anterior a 0°C hasta pH=8. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera (200 mL), luego secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en 15 columna (sílice, MeOH : DCM =1:100) para proporcionar **10d** (1,7 g, 68,0% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: 268 [M+1]⁺.

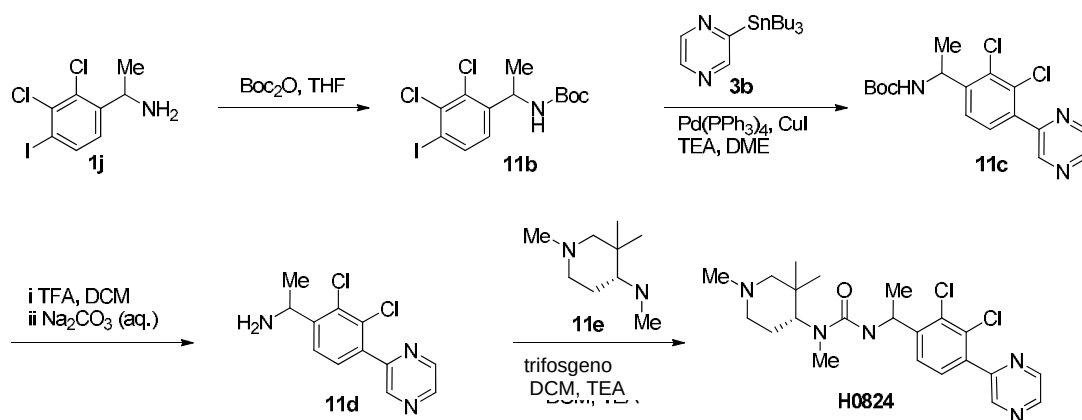
Etapas 4:

20 A una solución de **10d** (1,7 g, 6,4 mmol) y TEA (17 mL) en DCM (340 mL), se agregó trifosgeno (1,42 g, 4,8 mmol) en porciones a 0°C. La solución fue luego calentada a t.a. y agitada durante 0,5 h. Se agregó **2b** (1,57 g, 9,6 mmol) a la mezcla anterior a t.a. La mezcla fue luego agitada durante otra 0,5 h, y finalmente evaporada bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (150 mL) al residuo y fue lavado con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica separada fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El residuo fue purificado 25 mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: DCM =1:10) para proporcionar **H0816** (2,04 g, 75,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $d = 8,82$ (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 5,28-5,31 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,91-1,99 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,47-1,57 (m, 2H), 1,44 (d, 3H). LC-MS: 422 [M+1]⁺.

30

Ejemplo 12

Síntesis de H0824



Etapa 1:

A una solución de **1j** (2 g, 6,36 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (2,75 g, 12,72 mmol) en THF (30 mL) se agregó solución saturada acuosa de Na₂CO₃ (5 mL) a 0°C. La mezcla fue luego agitada a temperatura ambiente durante 1 h, y finalmente diluida con acetato de etilo (40 mL). La mezcla resultante fue lavada con salmuera (10 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter de petróleo (40 mL) para proporcionar **11b** (1,86 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*=7,76 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 4,96-5,06 (m, 2 H), 1,41-1,43 (m, 12 H). LC-MS: 416 [M+1]⁺.

Etapa 2:

A una solución de **1b** (1,8 g, 4,5 mmol) y **3b** (2,4 g, 6,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (160 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (780 mg, 0,67 mmol) y CuI (90 mg, 0,45 mmol) a temperatura ambiente bajo la protección de N₂. La mezcla fue luego calentada a 90°C y agitada durante la noche a esta temperatura. Fue subsiguientemente enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo 1:10) para proporcionar **11c** (1,2 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: 368 [M+1]⁺.

Etapa 3:

A una solución de **11c** (600 mg, 1,63 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a 0°C. Después de la adición, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre solución saturada acuosa de NaHCO₃ (15 mL) y diclorometano (20 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar **11d** (350 mg, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H-NMR

5 (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,92 (d, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 4,67-4,69 (m, 1 H), 1,43 (d, 3 H). LC-MS: 268 [M+1]⁺.

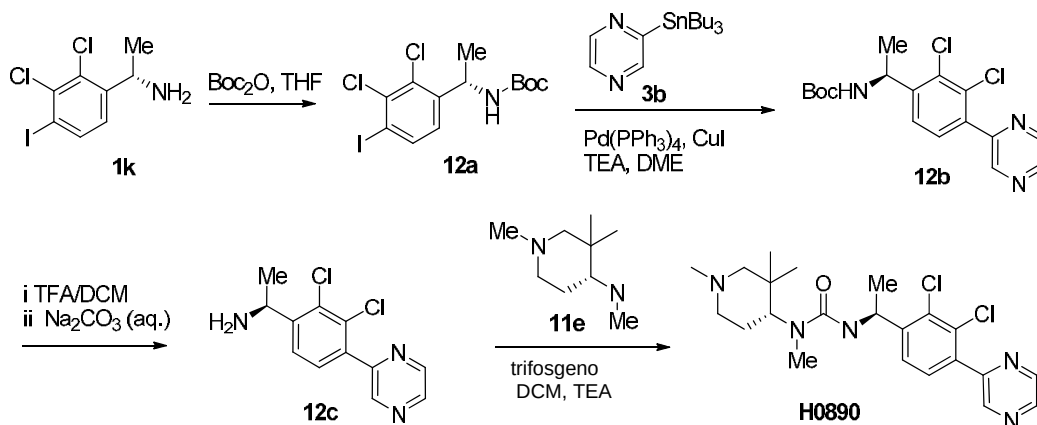
Etapa 4:

A una solución del compuesto **11d** (60 mg, 0,225 mmol) y TEA (0,5 mL) en diclorometano
10 (10 mL) se agregó trifosgeno (46 mg, 0,158 mmol) a 0°C. La mezcla fue luego agitada a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de **11e** (53 mg, 0,337 mmol). Luego fue agitada durante otros 30 min, diluida con diclorometano (10 mL), lavada con salmuera (10 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano
15 1:40, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0824** (60 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,84 (dd, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 5,23-5,27 (m, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 2,86 (d, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,23 (d, 3 H), 1,90-2,01 (m, 2 H), 1,76 (d, 1 H), 1,45 (d, 3 H), 1,40 (d, 1 H), 1,05 (s, 3 H), 0,70 (s, 3 H). LC-MS: 450 [M+1]⁺.

20

Ejemplo 13

Síntesis de H0890 (enantiómero de H0824)

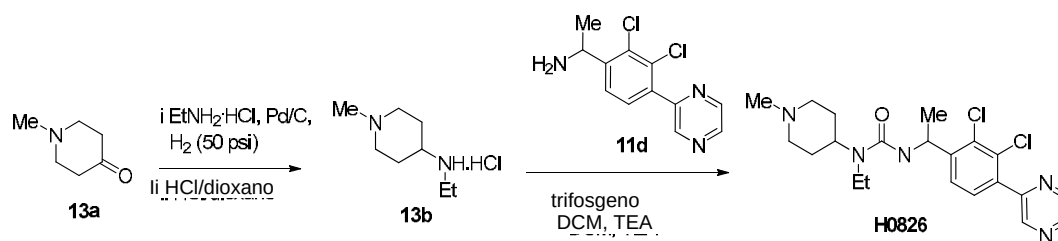


25

Etapa 1-4: El compuesto **H0890** fue sintetizado de una manera similar a **H0824** (rendimiento global de 31% a partir de **1k**). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,91 (dd, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 5,30-5,34 (m, 1 H), 4,86 (d, 1 H), 4,09 (d, 1 H), 2,95 (d, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 2,40 (d, 3 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,01-2,09 (m, 2
30 H), 1,84 (d, 1 H), 1,51 (d, 3 H), 1,47 (d, 1 H), 1,08 (s, 3 H), 0,76 (s, 3 H). LC-MS: 450 [M+1]

Ejemplo 14

Síntesis de H0826



Etapa 1:

- 10 Una mezcla de **13a** (3g, 26,5 mmol), EtNH₂·HCl (11,2 g, 132,7 mmol), TEA (5 ml) y Pd/C (300 mg) en MeOH (50 mL) fue calentada a 60°C bajo H₂ (50 psi) durante la noche, luego enfriada y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en HCl/dioxano (4 N, 100 mL) y agitado durante 30 min. El precipitado fue filtrado y lavado con acetato de etilo (50 mL) para proporcionar **13b** (4,1 g, 87% de rendimiento) como un
- 15 polvo blanco. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): *d*= 9,12 (br, 2 H), 3,72 (d, 2 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 3,04 (q, 2 H), 2,84-2,90 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,22-2,28 (m, 2 H), 1,94-2,02 (m, 2 H), 1,26 (t, 3 H). LC-MS: 129 [M+1]⁺.

Etapa 2:

- 20 A una solución de **11d** (60 mg, 0,225 mmol) y TEA (0,5 mL) en diclorometano (5 mL) se agregó trifosgeno (46 mg, 0,158 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de **13b** (60 mg, 0,337 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante otros 30 min a temperatura ambiente, luego diluida con diclorometano (10 mL), lavada con salmuera (10 mL). La capa orgánica fue separada, secada
- 25 sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:40, 1% NH₄OH) para proporcionar **H0826** (44 mg, 45% de rendimiento). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*=8,89 (d, 1 H), 8,66 (dd, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 5,36-5,39 (m, 1 H), 4,85 (d, 1 H), 4,13-4,18 (m, 1 H), 3,22 (q, 2 H), 2,84-2,88 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,95-2,03 (m, 2 H),
- 30 1,55-1,73 (m, 4 H), 1,53 (d, 3 H), 1,24 (t, 3 H).. LC-MS: 436 [M+1]⁺.

Ejemplo 15

Síntesis de H0889 (enantiómero de H0826)

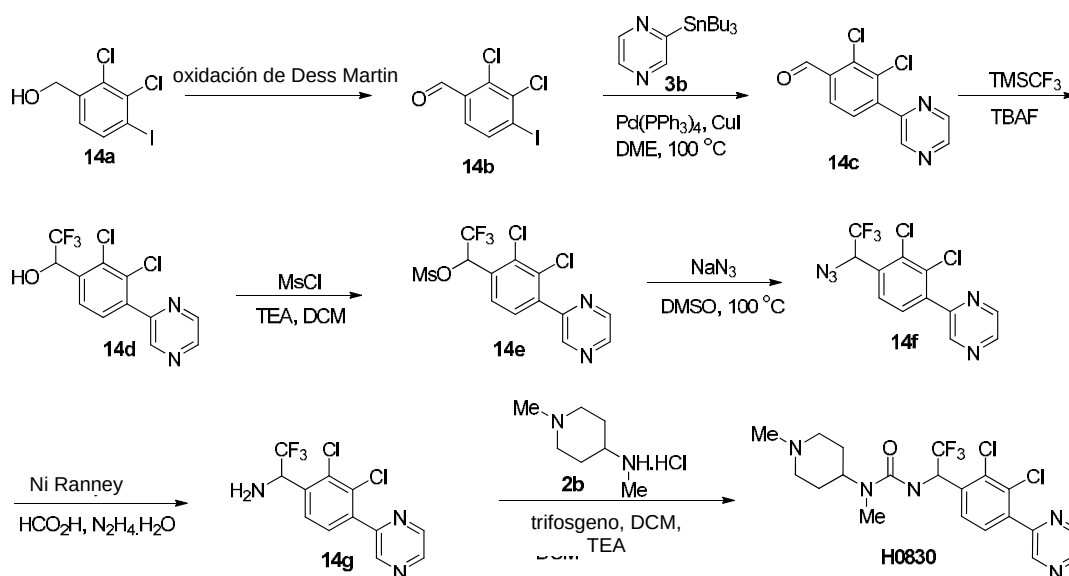
5



La síntesis de **H0889** (49 mg. 30% de rendimiento) es similar a la de **H0826**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,90 (d, 1 H), 8,67 (dd, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 5,35-5,39 (m, 1 H), 4,85 (d, 1 H), 4,11-4,17 (m, 1 H), 3,22 (q, 2 H), 2,85-2,88 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,97-2,04 (m, 2 H), 1,54-1,73 (m, 4 H), 1,52 (d, 3 H), 1,23 (t, 3 H). LC-MS: 436 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 16

15 Síntesis de H0830



Etapa 1:

A una solución de **14a** (3,1 g, 7,88 mol) en diclorometano (60 mL) se agregó Periodinano de Dess-Martin (5,0 g, 11,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h, luego concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:15) para proporcionar **14b** (3,05 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,40 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H).

Etapa 2:

5 A una solución de **14b** (1,5 g, 3,8 mmol) y **3b** (2,12 g, 5,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (40 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (887 mg, 0,76 mmol) y CuI (147 mg, 0,76 mmol) a temperatura ambiente bajo la protección de N₂. La mezcla fue calentada a 90°C durante la noche, y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:10) para proporcionar **14c** (826 mg, 10 86% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 10,55 (s, 1 H), 8,97 (d, 1 H), 8,74 (dd, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H). LC-MS: 253 [M+1]⁺.

Etapas 3:

15 A una solución de **14c** (980 mg, 3,5 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (1,1 g, 7,8 mmol) en THF (20 mL) se agregó lentamente TBAF (solución 1M en THF, 5,8 mL, 5,8 mmol,) a 0°C. Luego que la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua (30 mL). La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas a presión 20 reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:5) para proporcionar **14d** (640 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,92 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 5,70 (q, 1 H), 3,68(br, 1 H). LC-MS: 323 [M+1]⁺.

Etapas 4:

25 A una solución de **14d** (750 mg, 2,33 mmol) y TEA (709 mg, 7,02 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (320 mg, 2,8 mmol) a 0°C. Después que la adición fue terminada, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 min, luego diluida con diclorometano (50 mL). La mezcla fue lavada con solución saturada acuosa de 30 NaHCO₃ (40 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para proporcionar **14e** crudo (910 mg, 97% de rendimiento) como un aceite incoloro el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,96 (d, 1 H), 8,73 (dd, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 6,54 (q, 1 H), 3,15(s, 3 H).

Etapas 5:

35 A una solución del compuesto **14e** (910 mg, 2,27 mmol) en DMSO (20 mL) se agregó NaN₃ (296 mg, 4,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a 100°C durante la noche, luego enfriada y se agregó agua (100 mL). La mezcla resultante fue extraída con

5 acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:5, v:v) para proporcionar **14f** (340 mg, 44% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,89 (d, 1 H), 8,78 (dd, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 6,02 (q, 1 H). LC-MS: 348 [M+1]⁺.

10

Etapla 6:

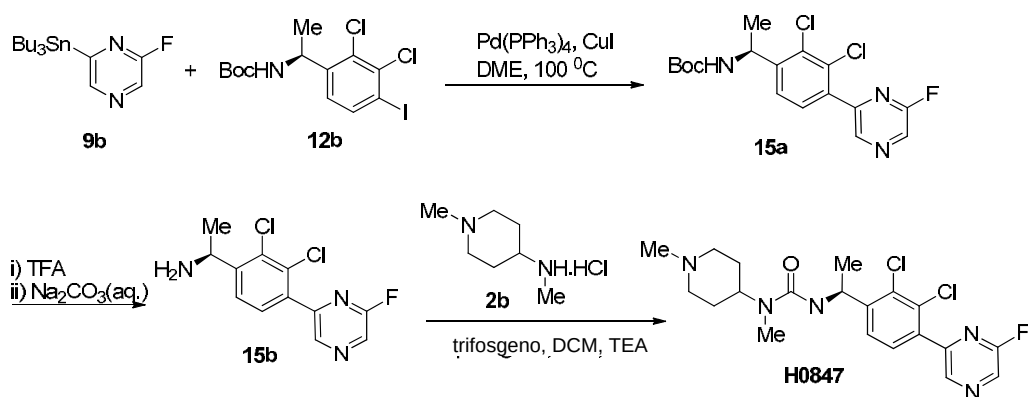
A una solución de **14f** (34,7 mg, 0,1 mmol), HCOOH (46 mg, 1,0 mmol) y N₂H₄·H₂O (50 mg, 1,0 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó Ni Raney (50 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, luego filtrada y concentrada bajo vacío. El residuo fue diluido con diclorometano (20 mL), lavado con agua (15 mL), secado sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado bajo vacío para proporcionar el compuesto **14g** (30 mg, 93% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,92 (d, 1 H), 8,67 (dd, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 5,17 (q, 1 H), 1,86 (br, 2 H). LC-MS: 322 [M+1]⁺.

Etapla 7:

A una solución del compuesto **14g** (24 mg, 0,07 mmol), **2b** (14,7 mg, 0,09 mmol) y TEA (0,5 mL) en diclorometano (10 mL) se agregó trifosgeno (46 mg, 0,158 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada a 35°C bajo la protección de N₂ durante 2 h, luego diluida con diclorometano (10 mL). La mezcla fue lavada con solución saturada acuosa de Na₂CO₃ (10 mL) y salmuera (10 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0830** (10 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,85 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 3,30-3,12 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,59-2,71 (m, 5H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,01-1,05 (m, 2H). LC-MS: 476 [M+1]⁺.

Ejemplo 17

Síntesis de H0847



5

Etapa 1:

A una solución de **12b** (10,4 g, 25 mmol) y **9b** (19,4 g, 50 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,2 L) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (4,54 g, 3,92 mmol) y CuI (227 mg, 1,19 mmol) a t.a. bajo N₂. La mezcla fue calentada a 90°C durante la noche, luego enfriada, diluida con CH₂Cl₂ (800 mL) y filtrada. El filtrado fue lavado con salmuera (600 mL) y la fase orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc: éter de petróleo, 1:3) para proporcionar el compuesto **15a** crudo (10,3 g, casi 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: 386 [M+1]⁺.

15

Etapa 2:

A una solución de **15a** (10,3 g, 26 mmol) en DCM (500 mL) enfriada a 0°C se agregó TFA (100 mL) gota a gota. Después que la adición fue completada, la mezcla fue agitada durante 3 h, luego basificada con solución saturada de Na₂CO₃ (400 mL) y extraída con DCM (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH : CH₂Cl₂ : NH₄OH, 1:20:0,01) para proporcionar **15b** (4,1 g, 57% de rendimiento) como un sólido rojo. LC-MS: 440 [M+1]⁺

25

Etapa 3:

A una solución de **15b** (2,0 g, 7,1 mmol) y TEA (80 mL) en CH₂Cl₂ (220 mL) se agregó trifosgeno (1,52 g, 5,1 mmol) en porciones a 0°C. Después que la adición fue completada, la solución fue agitada durante 45 min. Luego se agregó **2b** (2,7 g, 7,1 mmol) a la solución anterior. La solución resultante fue agitada durante 2 h, luego diluida con CH₂Cl₂ (100 mL) y lavada con solución acuosa de Na₂CO₃ (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica fue

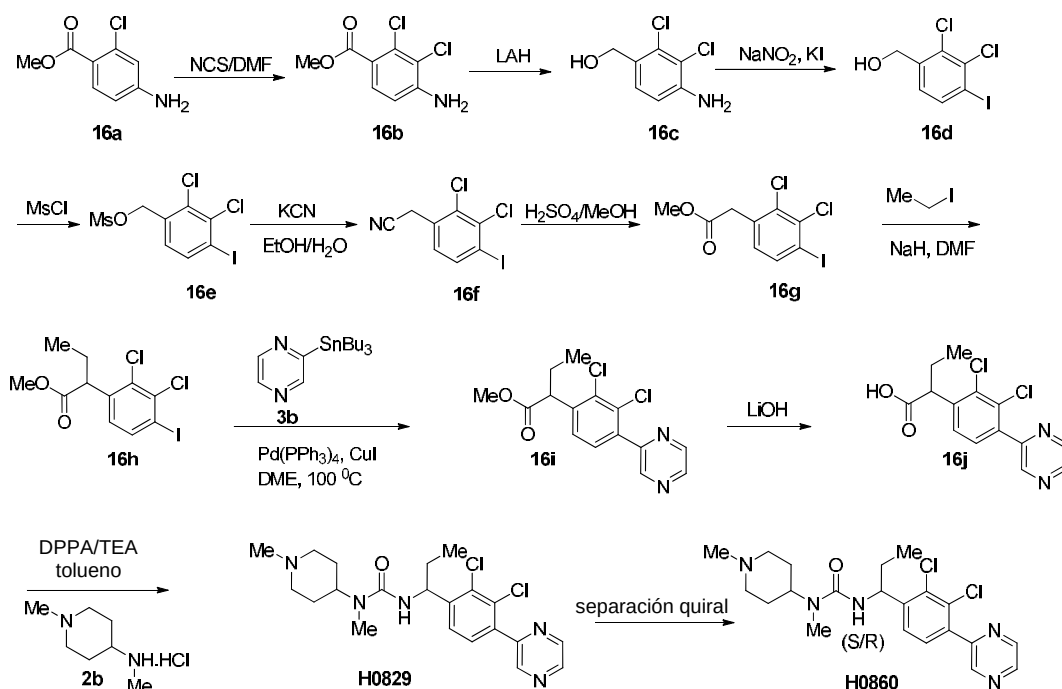
30

5 secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice: CH₂Cl₂ : CH₃OH=10/1) para proporcionar **H0847** (2,0 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 8,77 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,26-5,30 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,94-2,05 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,47-1,64 (m, 2H), 1,41 (d, 3H). LC-MS: 440 [M+1]⁺. ee%=98,5%. (Chiralpak, 5 μm, 4,6*250mm, Fase: Hex: EtOH: DEA = 90: 10: 0,2), tiempo de retención =12,829 min).

Ejemplo 18

Síntesis de H0829 y H0860

15



Etapa 1:

A una solución de **16a** (100 g, 0,54 mol) en DMF (1400 mL) se agregó N-clorosuccinimida (73 g, 0,54 mol) lentamente a 0°C. La mezcla resultante fue calentada a 40°C durante 12 h, luego vertida en agua (1600 mL). El precipitado fue recolectado por filtración, disuelto en acetato de etilo (1000 mL) y lavado con salmuera (1000 mL). La evaporación del solvente brindó el residuo el cual fue recrystalizado en etanol para brindar **16b** crudo (80 g) y fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa 2:

5 A una solución bien agitada de **16b** (80 g, 0,365 mol) en THF seco (4 L) se agregó LiAlH₄ (27,6 g, 0,73 mol) lentamente a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante 2 h. Luego se agregó hielo-agua (600 mL) lentamente a 0°C y la mezcla fue filtrada. El filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado mediante recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para brindar **16c** (39 g, 56% de rendimiento global en dos etapas) como un
10 sólido amarillo claro. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 7,15 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,12 (br, 2H), 2,03 (br, 1H) LC-MS: 192 [M+1]⁺.

Etapas 3:

A una mezcla de **16c** (39 g, 0,2 mol) y hielo (450 g) en HCl con. (200 mL) se agregó una
15 solución de NaNO₂ (21,2 g, 0,3 mol) en agua (30 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante 30 min, luego se agregó una solución de KI (169,4 g, 1,02 mol) en agua (400 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante 40 min, luego se agregó acetato de etilo (1000 mL) y la fase orgánica fue lavada sucesivamente con agua (500 mL), solución de NaHSO₃ (500 mL) y salmuera (500 mL). La fase orgánica fue separada, secada
20 con Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, AE:EP=1:15) para proporcionar **16d** (50 g, rendimiento: 81%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): *d*= 7,81 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,75 (d, 2H), 2,02 (br, 1H).

Etapas 4:

25 A una mezcla de **16d** (50 g, 166 mmol) y TEA (50 g, 497,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (900 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (22,8 g, 199,0 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante otros 90 min, luego diluida con acetato de etilo (800 mL) y lavada con salmuera (600 mL). La fase orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para brindar **16e** crudo (59 g) que fue utilizado directamente en la siguiente etapa
30 sin purificación adicional.

Etapas 5:

A una solución de **16e** crudo (59 g, 160 mmol) en EtOH (1200 mL) se agregó una solución de NaCN (11,4 g, 230,0 mmol) en H₂O (250 mL). La mezcla resultante fue calentada bajo
35 reflujo durante la noche, luego enfriada y concentrada. El residuo fue particionado entre acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para brindar **16f** crudo (40 g) como un sólido pardo que fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 6:

A una solución de **16f** (40 g, 129 mmol) en MeOH (360 mL) se agregó H₂SO₄ conc. (114 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla fue luego calentada bajo reflujo durante la noche, luego enfriada y concentrada. Se agregó solución acuosa de Na₂CO₃ (50 mL) al residuo a 0°C y la
 10 mezcla fue ajustada a pH=9-10 con la adición de Na₂CO₃ en polvo. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, AE:EP =1:20) para dar el compuesto **16g** (22 g, rendimiento: 70,5%) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,75 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (s,
 15 3H).

Etapas 7:

A una solución del compuesto **16g** (22 g, 32 mmol) en DMF (150 mL) se agregó lentamente NaH (60%, 2,8 g, 2,2 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a t.a. durante 30 min y luego se
 20 agregó EtI (10 g, 64 mmol). La mezcla fue agitada a t.a. durante otra 1,5 h, luego vertida en hielo agua (600 mL). La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:50) para proporcionar **16h** (20 g, 84% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400
 25 MHz): δ 7,76 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 0,91 (t, 3H).

Etapas 8:

A una solución de **16h** (22 g, 53,7 mmol) y **3b** (25,9 g, 69,9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (660 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (15,5 g, 13,4 mmol), LiCl (0,46 g, 13,4 mmol) y CuI (2,06 g, 10,8 mmol) a t.a. bajo la protección de N₂. La mezcla fue luego calentada a 105°C durante la noche, enfriada y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:8) para proporcionar **16i** (12 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo.

35

Etapas 9:

La mezcla de **16i** (12 g, 37,0 mmol) y LiOH·H₂O (9,3 g, 22,2 mmol) en MeOH (480 mL) y H₂O (120 mL) fue agitada a t.a. durante la noche, luego concentrada bajo vacío. El residuo

5 fue acidificado con HCl 1N a pH=2 el cual fue extraído con diclorometano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas para proporcionar **16j** (10,8 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: 310 [M-1].

Etapa 10:

10 La mezcla de **16j** (10,8 g, 34,8 mmol), **2b** (8,6 g, 52 mmol), DPPA (11,5 mg, 41,8 mmol) y TEA (48 mL) en tolueno (400 mL) fue agitada a 125°C durante la noche, luego enfriada y concentrada bajo vacío. El residuo fue particionado entre solución saturada acuosa de Na₂CO₃ (150 mL) y diclorometano (300 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera (200 mL), secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío. El residuo fue
15 purificado mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: diclorometano 1:50, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0829** (6 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,91 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,17-5,22 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,58-2,05 (m, 8 H), 1,00 (t, 3H). LC-MS: 436 [M+1].
20

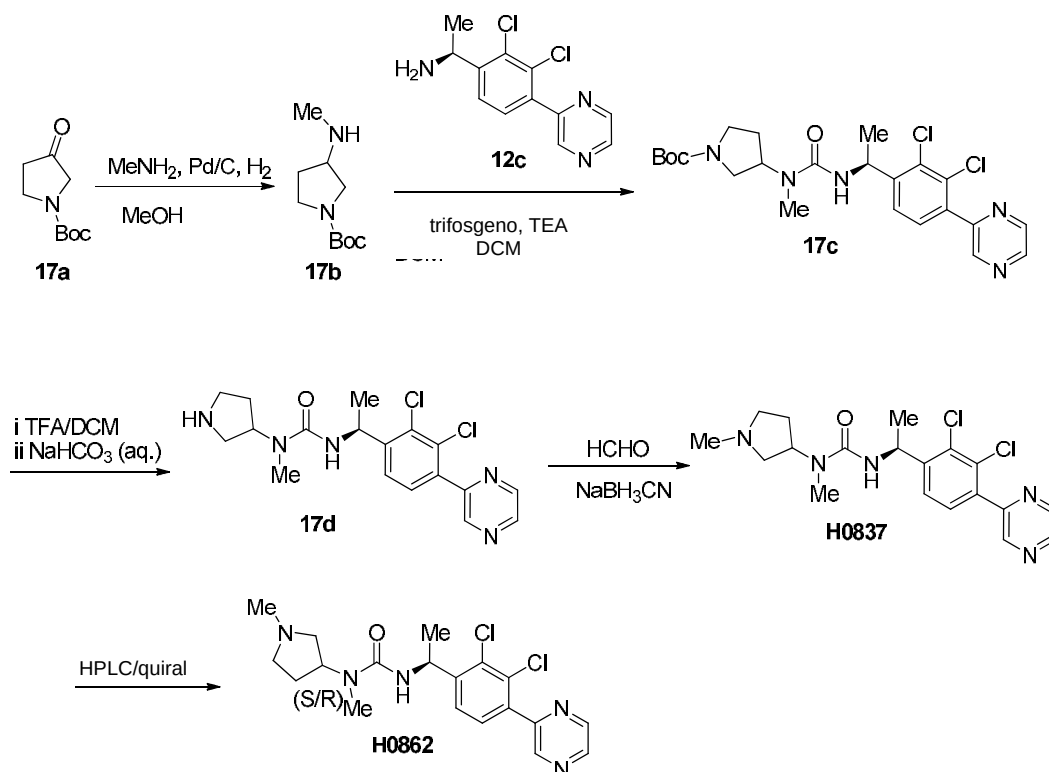
Etapa 11:

H0860 (2,0 g, 66,7%) fue obtenido a través de la separación quiral de **H0829** (Chiralpak, 5 μ m, 4,6* 250 mm, Hex:EtOH:DEA=80:20:0,2, tiempo de retención: 10,76 min). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,89 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H),
25 5,16-5,21 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,48-2,01 (m, 8 H), 0,97 (t, 3H). LC-MS: 436 [M+1].

Ejemplo 19

Síntesis de H0837 y H0862

30



5

Etapa 1

La mezcla de **17a** (5 g, 27,0 mmol), 30% de metilamina en metanol (50 mL) y 5% Pd/C (500 mg) en metanol (50 mL) fue calentada a 60°C bajo H₂ (50 psi) durante la noche, luego
 10 enfriada y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:diclorometano =1:40) para proporcionar **17b** (2,8 g, 52% de rendimiento). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9,99 (s, 1 H), 3,79 -3,83 (m, 1 H), 3,61-3,72 (m, 3 H), 3,40 (d, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,33-2,36 (m, 2 H), 1,75 (s, 9 H), LC-MS: 201 [M+1]⁺

15

Etapa 2:

A una solución de **12c** (300 mg, 1,12 mmol) y TEA (3,6 g, 40,3 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó trifosgeno (283 mg, 0,95 mmol) a 0°C. Después que la adición fue terminada, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de **17b** (270
 20 mg, 1,35 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, luego concentrada bajo vacío. El residuo fue particionado entre diclorometano (50 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado con cromatografía en

5 columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH₄OH 1%) para proporcionar **17c** (330 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,82 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,51 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 5,23-5,26 (m, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,80-4,83 (m, 1 H), 3,31-3,32 (m, 2 H), 3,03-3,23 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,97-2,03 (m, 1 H), 1,76 -1,84 (m, 1 H), 1,64 (s, 9 H), 1,45 (d, 3 H). LC-MS: 494 [M+1]⁺.

10

Etapa 3:

A una solución de **17c** (330 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, luego concentrada bajo vacío. El residuo fue particionado entre solución acuosa de NaHCO₃ y diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para proporcionar **17d** (252 mg, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: 394 [M+1]⁺.

15

Etapa 4:

20 A una mezcla de **17d** (252 mg, 0,64 mmol) y solución acuosa 37% de HCHO (250 mg, 3,1 mmol) en MeOH (15 mL) se agregaron NaOAc (600 mg, 7,3 mmol), AcOH (1 mL, 50 mmol) y NaBH₃CN (121 mg, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre diclorometano (50 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:50, NH₄OH 1%) para proporcionar **H0837** (200 mg, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,82 (d, 1 H), 8,60 (dd, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 7,97 (br, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 5,26-5,31 (m, 1 H), 4,08-4,10 (m, 1 H), 3,03-3,06 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 2 H), 2,90 (s, 3H), 2,19-2,35 (m, 5 H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,37-1,40 (m, 3 H). LC-MS: 408 [M+1]⁺.

25

30

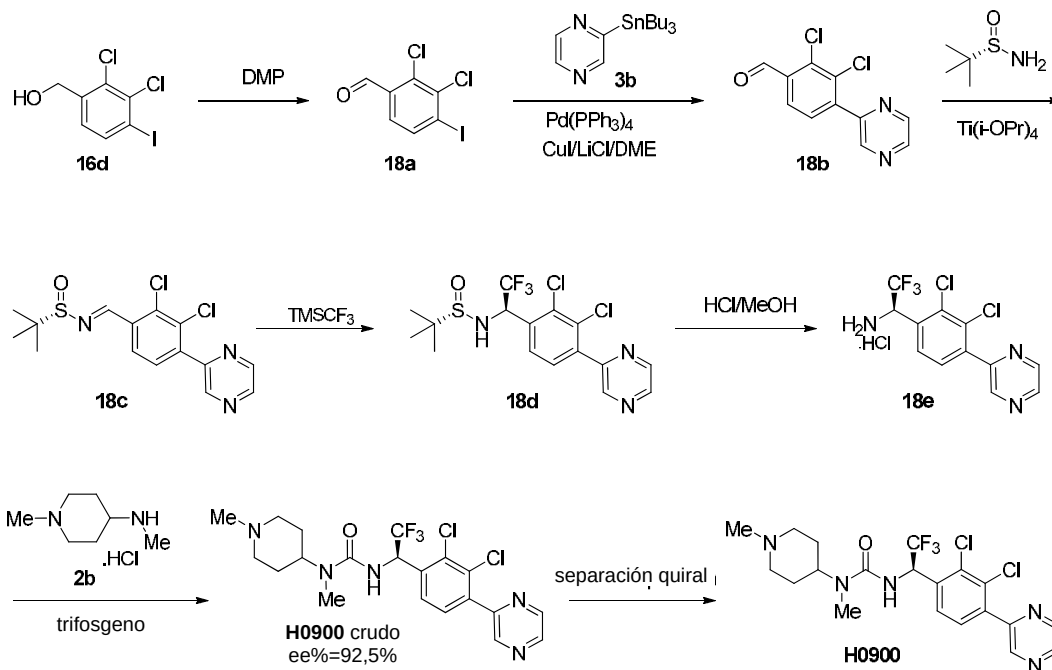
Etapa 5:

H0862 fue obtenido a través de la separación quiral de **H0837** (Chiralcel OJ-H, 5μm, 4,6 x 250 mm, Hex:EtOH:DEA=90:10:0,3, tiempo de retención: 11,34 min). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,82 (d, 1 H), 8,60 (dd, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,98 (br, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 5,28-5,31 (m, 1 H), 4,07-4,10 (m, 1 H), 3,06-3,10 (m, 1 H), 2,99-3,06 (m, 1 H), 2,90 (s, 3H), 2,20-2,35 (m, 5 H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,38 (d, 3 H). LC-MS: 408 [M+1]⁺.

35

Ejemplo 20

Síntesis de H0900



10

Etapa 1:

A una mezcla de **16d** (32 g, 120 mmol) en CH_2Cl_2 seco (800 mL) se agregó el reactivo peróxido de Dess-Martin (76 g, 180 mmol) en porciones a 0°C . La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, luego diluida con DCM (800 mL), lavada con solución acuosa de NaHCO_3 (300 mL) y salmuera (300 mL). La fase orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para brindar **18a** crudo (31,4 g) el cual fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Etapa 2:

A una solución de **18a** (12 g, 40 mmol) y **3b** (22,2 g, 60 mmol) en DME (560 mL) se agregaron $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (9,25 g, 8 mmol) y CuI (1,52 g, 8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a 90°C durante la noche, luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, EA :EP = 1:5) para proporcionar **18b** (8,0 g, 79,3%) como un sólido blanco. LC-MS: 253 $[\text{M}+1]^+$.

25

Etapa 3:

5 A una solución de **18b** (7 g, 27,7 mmol) y (*S*)-tert-butilsulfinamida (7,27 g, 30,56 mmol) en THF seco (200 mL) se agregó Ti(*i*-OPr)₄ (15,7 g, 55,4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a 80°C durante la noche, y luego enfriada. Se agregó acetato de etilo (40 mL), la mezcla resultante fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, AE:EP =1:5) para proporcionar **18c** (6,8 g, 69%) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9,10 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 1,30 (s, 9H). LC-MS: 356 [M+1]⁺.

Etapas 4:

15 A una solución agitada de **18c** (6,8 g, 19 mmol) y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (15,8 g, 29 mmol) en THF seco (250 mL) se agregó una solución de TMSF₃ (11 g, 77 mmol) en THF anhidro (50 mL) a -65°C. La mezcla fue luego agitada a -65°C durante 2 h, y en ese punto se agregó solución acuosa de NH₄Cl (250 mL). La mezcla fue diluida con acetato de etilo (250 mL), lavada con salmuera (250 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, EA :EP=1:2) para proporcionar **18d** (4,3 g, 52%) como un sólido amarillo. LC-MS: 426 [M+1]⁺.

Etapas 5:

25 A una solución agitada de **18d** (4,3 g, 10,1 mmol) en MeOH (40 mL) se agregó una solución de HCl/MeOH (4N, 40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante 1 h, luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con acetato de etilo (40 mL) para brindar **18e** crudo (4,3g) el cual fue directamente utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 322 [M+1]⁺.

30

Etapas 6:

A una solución de **18e** (2,7 g, 7,1 mmol), **2b** (3,4 g, 21,3 mmol) y TEA (80 mL) en DCM (220 mL) se agregó trifosgeno (3,15 g, 10,6 mmol) en DCM (40 mL) gota a gota a 0°C. La solución fue calentada hasta temperatura ambiente y agitada durante 1 h, luego diluida con DCM (100 mL) y lavada con solución acuosa de Na₂CO₃ (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, DCM : CH₃OH=10 : 1) para proporcionar **H0900** crudo (2,13 g, ee%=92,5%) que fue purificado adicionalmente mediante

5 separación quiral para brindar **H0900** (1,6 g, 49% de rendimiento) como un sólido blanco. (ee%=98,5%, Chiralpak IC 5 μ m, 4,6*250mm, Fase: Hex: EtOH: DEA=90:10:0,2), tiempo de retención =12,829 min. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,86 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,88 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,73-1,49 (m, 4H). LC-MS:
10 476 [M+1]⁺.

Ejemplo A

Ensayo FLIPR de Calcio

15 El ensayo de calcio intracelular fue llevado a cabo en una línea celular HEK293/GHSR1a en un dispositivo FLIPRTM (Dispositivo Molecular) en formato de 384 pocillos. Las células fueron sembradas 24 horas antes de los experimentos a una densidad óptima por pocillo. La preincubación con tinte de calcio seleccionado duró de 30-60 min a temperatura ambiente o 37°C. Se agregaron los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO en
20 el momento apropiado y se incubaron durante 15 min seguido de la adición de ghrelina en FlexStation o FLIPR. La fluorescencia relativa fue monitoreada mediante el dispositivo FLIPRTM Molecular Device. Se estimaron los valores EC₅₀ y IC₅₀ a partir de los datos de dosis-respuesta utilizando el programa GraphPad Prism. Para comprobar agonismo para GHSR-1a se agregó el compuesto al tiempo t=20 segundos y la respuesta de calcio fue
25 seguida durante 2 minutos. Para comprobar el antagonismo para GHSR-1a se agregaron a las células el compuesto y ghrelina (10 nM) al tiempo t=20 segundos y se midió la respuesta de calcio durante 2 minutos. La potencia del antagonista fue calculada por su capacidad de reducir la respuesta a ghrelina. Las curvas dosis-respuesta fueron preparadas para los antagonistas pertinentes.

30 Ejemplo B

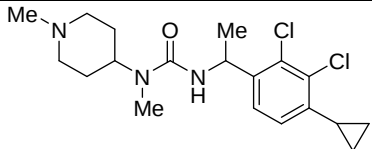
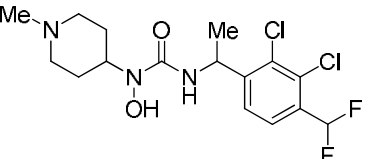
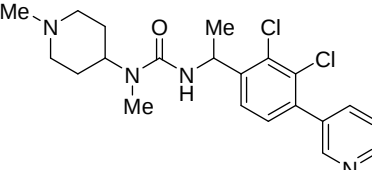
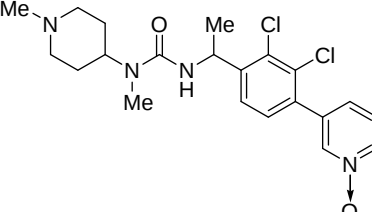
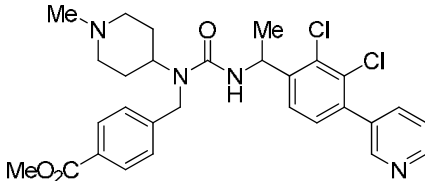
Evaluación de Antagonistas de GHSR1a en un Ensayo de Ingesta de Alimento en Ratones

Ratones C57BL/6J machos, de 18-22 g de peso corporal, fueron sometidos a ayuno durante la noche (16 h antes de la administración del compuesto) y se colocaron en un ciclo
35 regular de luz y oscuridad (6:00-18:00 luz/18:00-6:00 oscuridad). Después de una semana de aclimatación, se ordenaron los animales en dos grupos (n=6 cada uno, 2 por jaula) en base al peso corporal. Los animales del grupo uno fueron tratados con el vehículo y los animales del

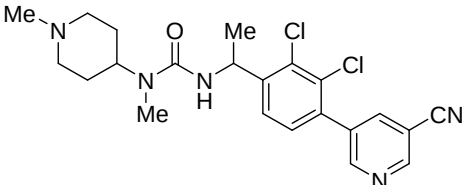
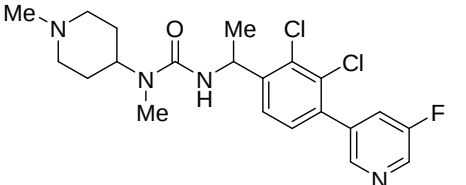
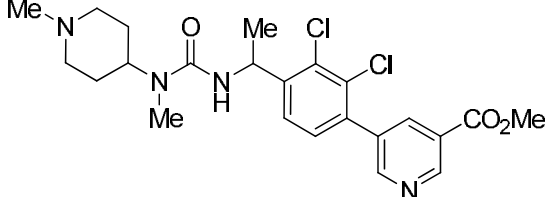
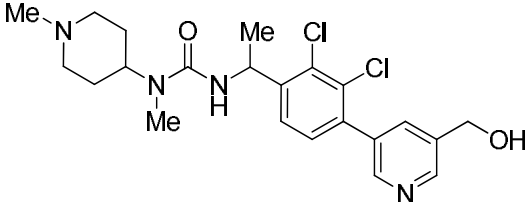
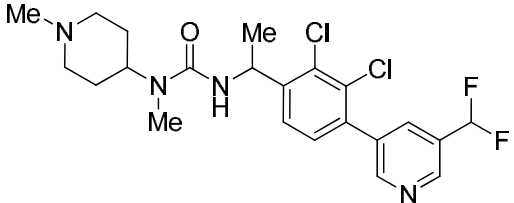
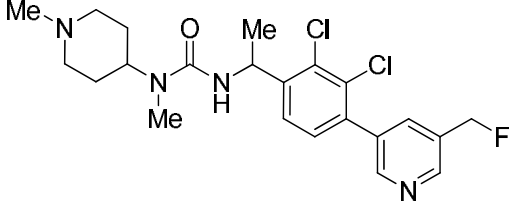
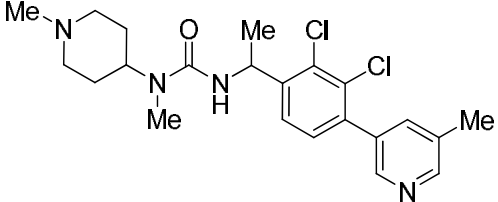
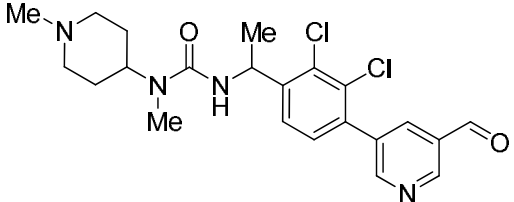
5 grupo 2 fueron tratados con el agente de ensayo (n=6 para cada grupo). La ingesta de alimento acumulada fue evaluada a las 1, 2, 4, 8 y 24 hrs después del tratamiento con droga o vehículo. La ingesta de alimento fue medida mediante sustracción del alimento no ingerido respecto del alimento inicial medido previamente.

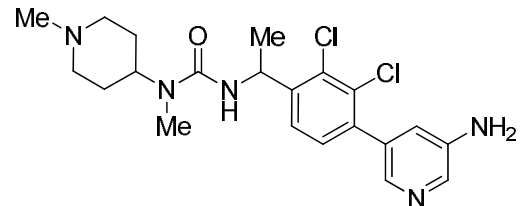
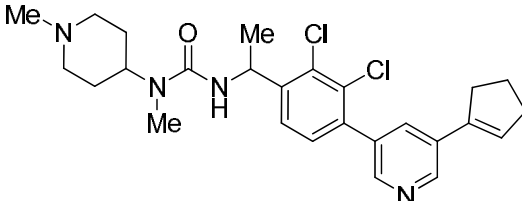
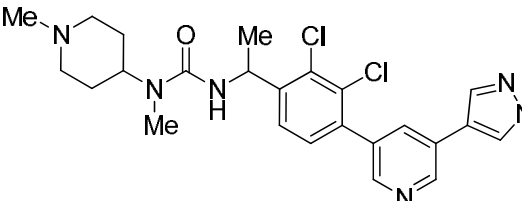
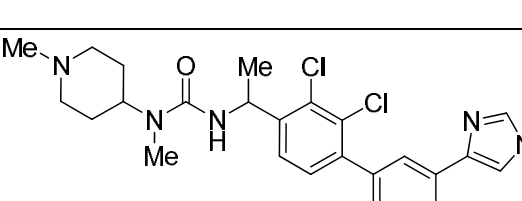
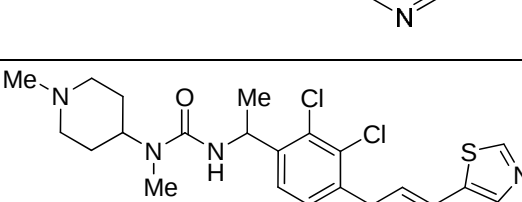
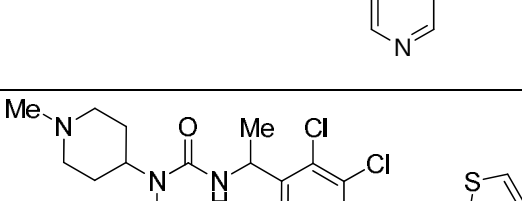
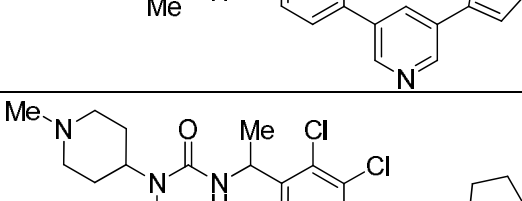
10 La siguiente tabla presenta los compuestos representativos de la Fórmula I con los datos biológicos que incluyen la actividad antagonista/agonista de la ghrelina *in vitro* (Ejemplo A) y los resultados de ingesta de alimento en ratones (Ejemplo B). Los datos claramente demuestran que los compuestos de Fórmula I son moduladores del receptor de ghrelina y son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con el receptor de ghrelina, por ejemplo, obesidad.

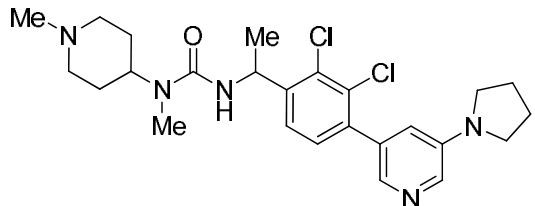
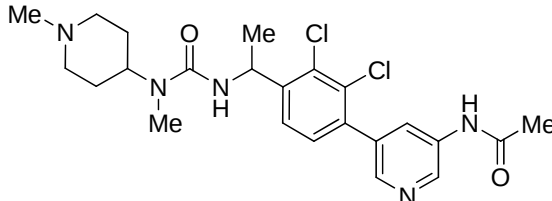
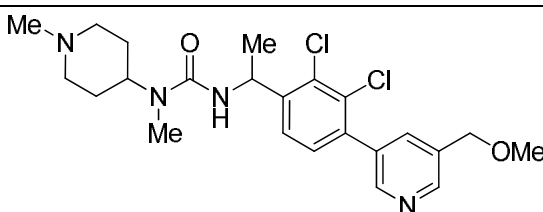
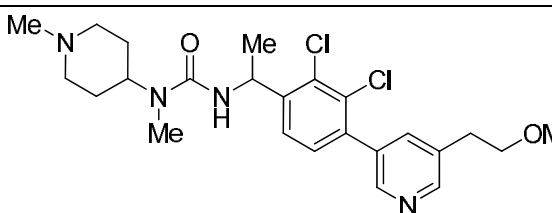
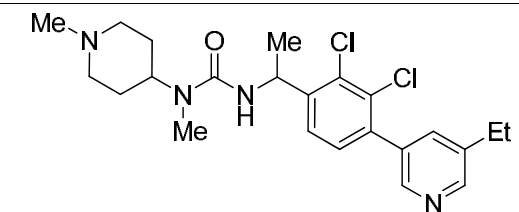
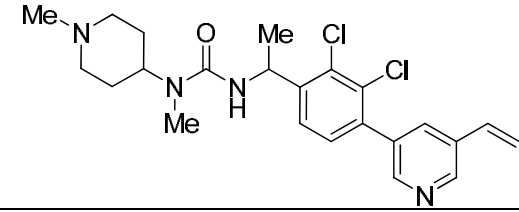
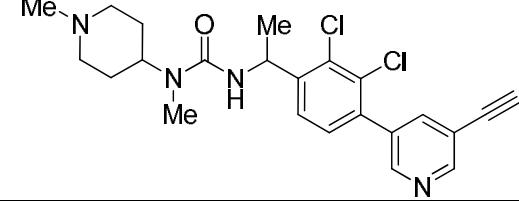
15 TABLA 1

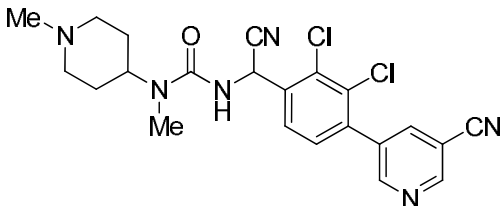
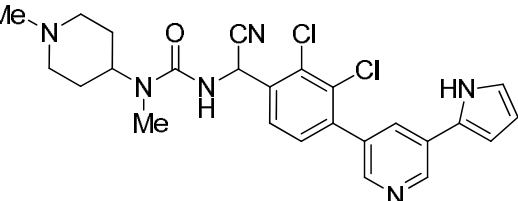
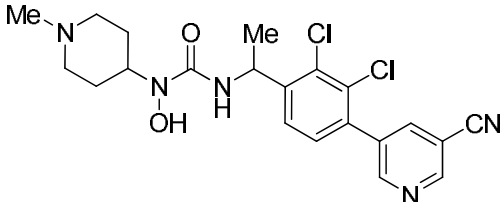
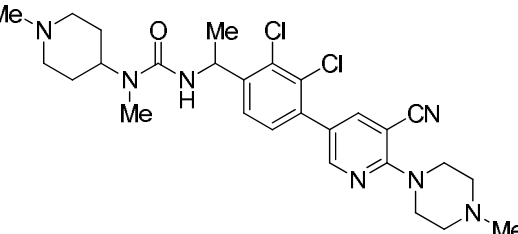
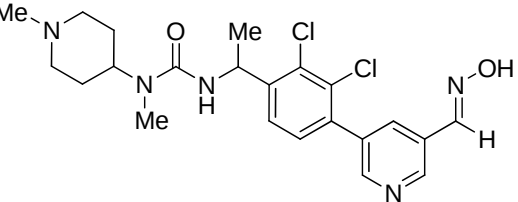
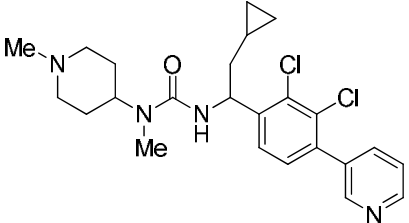
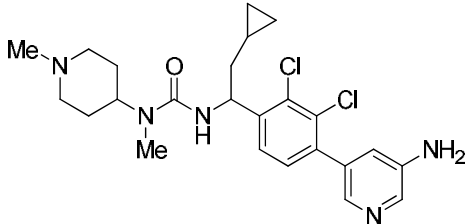
Compuesto No.	Estructura Química	Actividad	Estabilidad Metabólica (H = Humano; M = Ratón)	Ingesta de alimento en ratón (% de Inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)*
H0494		IC ₅₀ = 52 nM EC ₅₀ =66 nM E _{max} = 2996	Media H Alta M	Sin efecto
H0621		IC ₅₀ >30 μM EC ₅₀ =2 nM E _{max} = 3896	Alta H Alta M	Sin efecto
H0496		IC ₅₀ = 10 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	NSE (10 mg/kg)
H0617		IC ₅₀ = 3,4 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0539		IC ₅₀ = 9 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

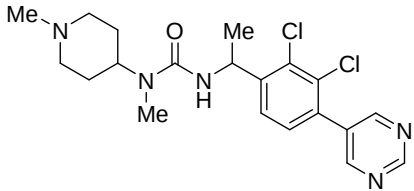
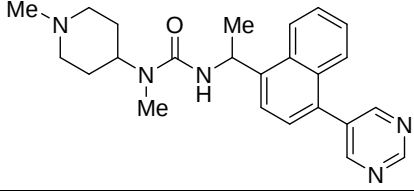
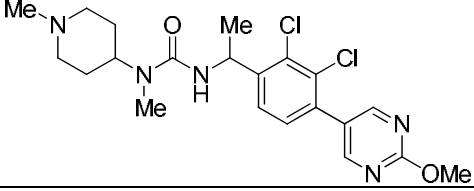
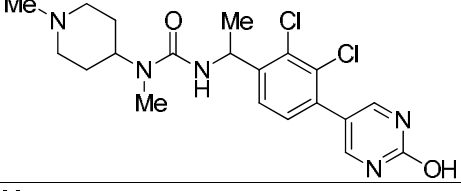
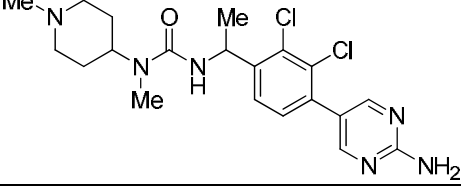
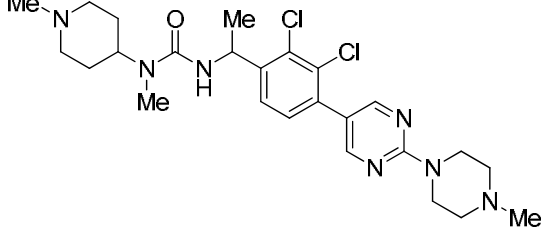
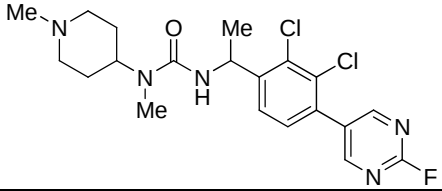
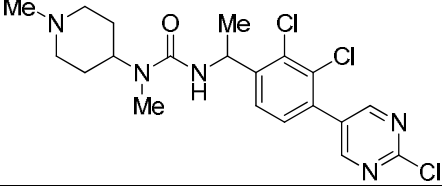
H0546		IC ₅₀ = 8 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	No realizada
H0526		IC ₅₀ = 57 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0527		IC ₅₀ = 19 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	No realizada
H0497		IC ₅₀ = 24 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	NSE (30 mg/kg)
H0650		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ =9 nM E _{max} = 2150	No realizada	No realizada
H0849		IC ₅₀ = 37 nM EC ₅₀ =51 nM E _{max} = 1383	No realizada	No realizada
H0578		IC ₅₀ = 490 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0511		IC ₅₀ = 98 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	94% a 1h Inhibición hasta 24 h (30 mg/kg))
H0820		IC ₅₀ = 5,7 nM EC ₅₀ =9 nM E _{max} = 3955	No realizada	No realizada

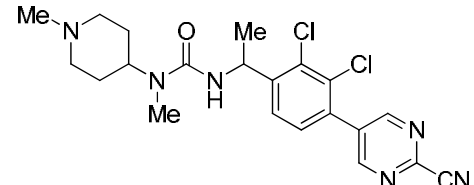
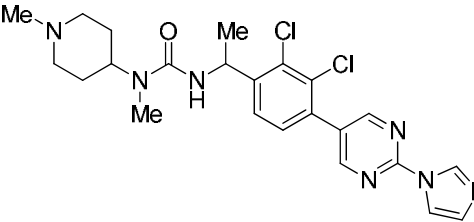
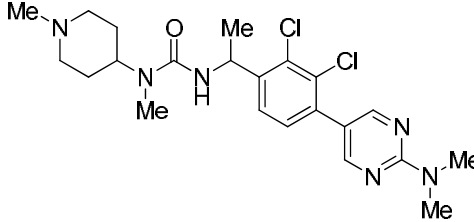
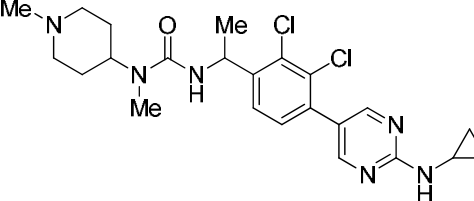
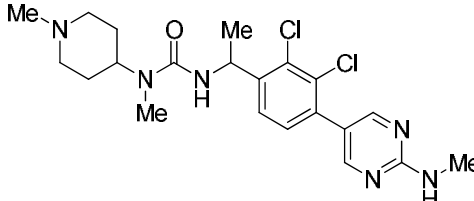
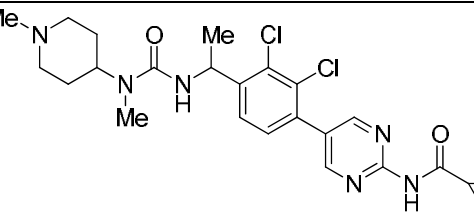
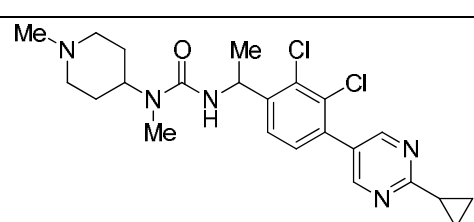
H0613		IC ₅₀ = 20 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	NSE (10 mg/kg) PO: inhibición a 1h, hasta 2 h IP+ANAM 30 mpk PO: inhibición a 1h hasta 24h
H0614		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	No IP hecha, PO: NSE
H0635		IC ₅₀ = 1090 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0636		IC ₅₀ = 90 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Media M	No realizada
H0637		IC ₅₀ = 85 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	No realizada
H0638		IC ₅₀ = 57 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0639		IC ₅₀ = 48 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	NSE (10 mg/kg)
H0642		IC ₅₀ = 78 nM EC ₅₀ >30 μM	Muy baja H Muy baja M	No realizada

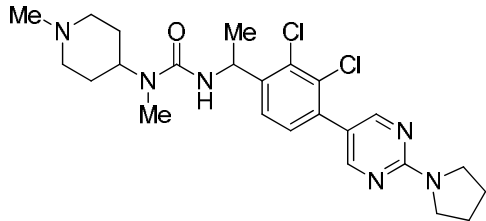
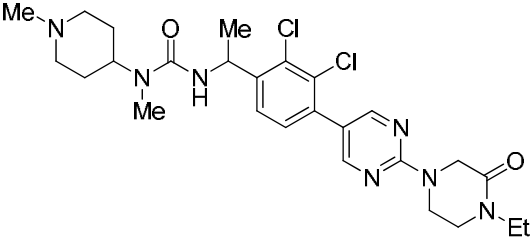
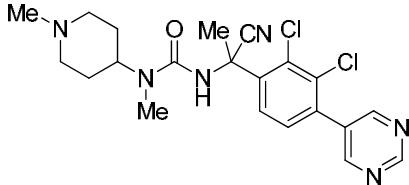
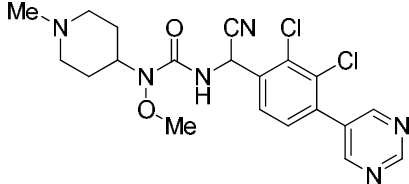
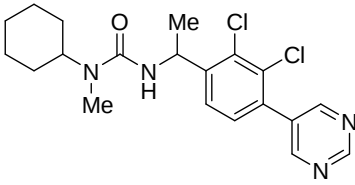
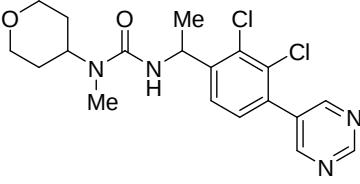
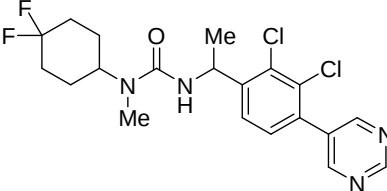
H0704		IC ₅₀ = 19 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Media M	32% inhibición a 2 h (10 mg/kg)
H0705		IC ₅₀ = 53 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	No realizada
H0707		IC ₅₀ = 185 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0711		IC ₅₀ = 1,85μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0716		IC ₅₀ = 15nM EC ₅₀ >30 μM	Baja H Media M	No realizada
H0717		IC ₅₀ = 396 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0718		IC ₅₀ = 499 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

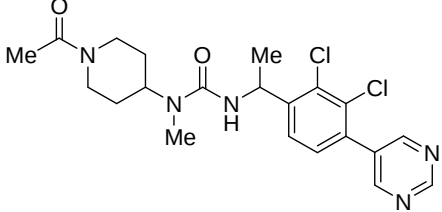
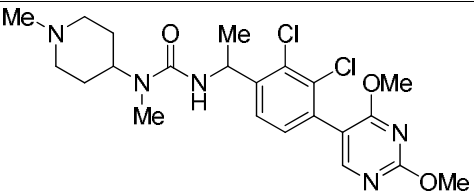
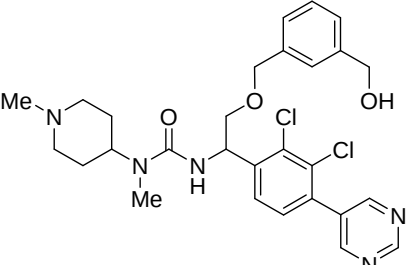
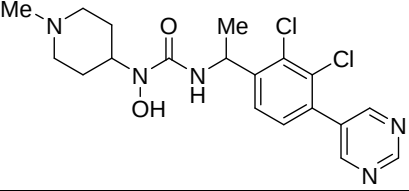
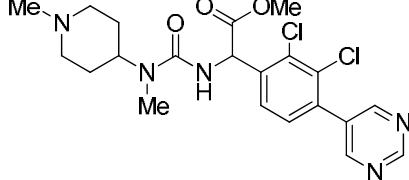
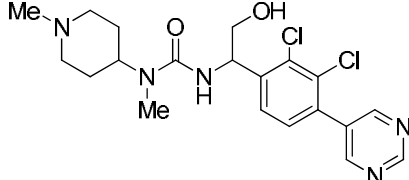
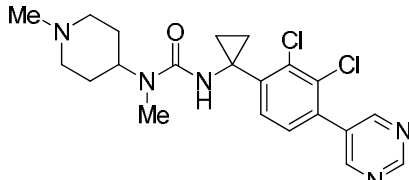
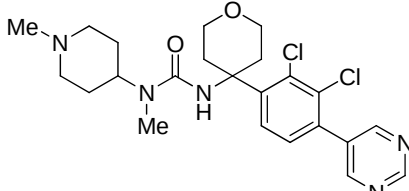
H0719		IC ₅₀ = 780 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0712		IC ₅₀ = 420 nM EC ₅₀ = 220 nM E _{max} = 1962	No realizada	No realizada
H0708		IC ₅₀ = 1,37 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0714		IC ₅₀ = 453 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0715		IC ₅₀ = 57 nM EC ₅₀ = 42 nM E _{max} = 2479	No realizada	No realizada
H0706		IC ₅₀ = 116 nM EC ₅₀ = 91 nM E _{max} = 2111	No realizada	No realizada
H0710		IC ₅₀ = 275 nM EC ₅₀ = 395 nM E _{max} = 1621	No realizada	No realizada

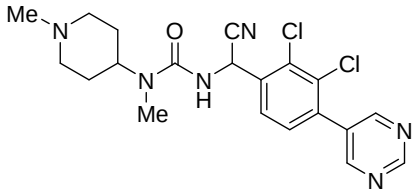
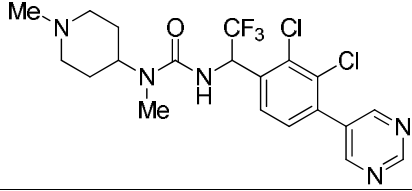
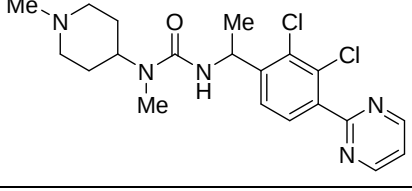
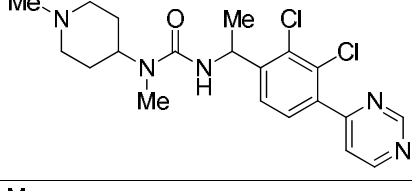
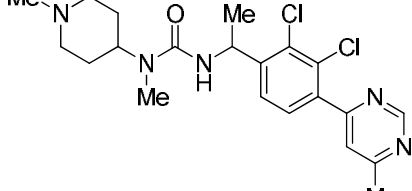
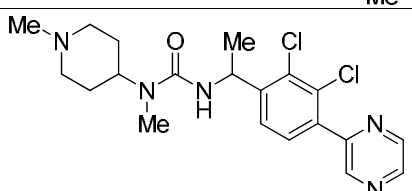
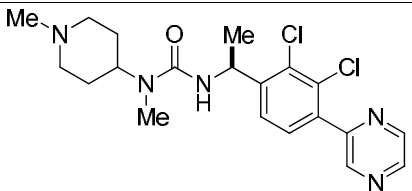
H0666		IC ₅₀ = 8 nM EC ₅₀ = 21 nM E _{max} = 4927	No realizada	No realizada
H0739		IC ₅₀ = 39 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0667		IC ₅₀ < 1 nM EC ₅₀ = 3 nM E _{max} = 4887	Alta H Alta M	76% inhibición a 1h; actividad hasta 4 h (10 mg/kg)
H0821		IC ₅₀ = 2,3 μM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0646		IC ₅₀ = 541 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0720		IC ₅₀ = 8 nM EC ₅₀ > 30 μM	Media H Alta M	No realizada
H0721		IC ₅₀ = 20 nM EC ₅₀ > 30 μM	Media H Alta M	No realizada

H0516		IC ₅₀ = 41 nM EC ₅₀ >30 µM	Alta H Alta M	88% inhibición a 1 hora. Actividad hasta 24 h (30 mg/kg) PO: Sin efecto
H0579		IC ₅₀ = 1 µM EC ₅₀ >30 µM	No realizada	No realizada
H0649		IC ₅₀ = 18 nM EC ₅₀ = 64 nM E _{max} = 1400	Alta H Alta M	48% inhibición a 1 y 2 h (10 mg/kg)
H0797		IC ₅₀ = 594 nM EC ₅₀ = 1,8 µM E _{max} = 2879	No realizada	No realizada
H0798		IC ₅₀ = 162 nM EC ₅₀ >30 µM	No realizada	No realizada
H0799		IC ₅₀ = 5,4 nM EC ₅₀ =14 nM E _{max} = 5031	No realizada	No realizada
H0800		IC ₅₀ = 1,3 µM EC ₅₀ >30 µM	No realizada	No realizada
H0801		IC ₅₀ = 20 nM EC ₅₀ = 45 nM E _{max} = 3915	No realizada	No realizada

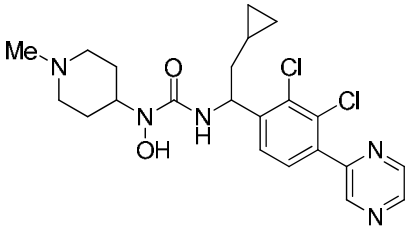
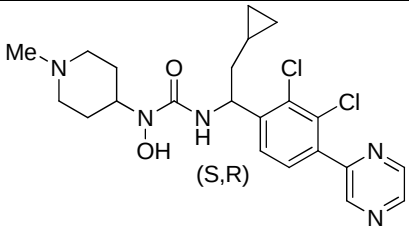
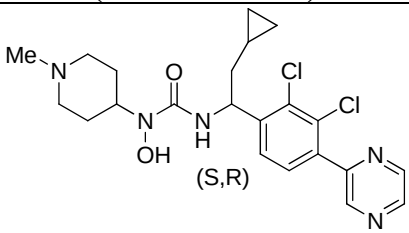
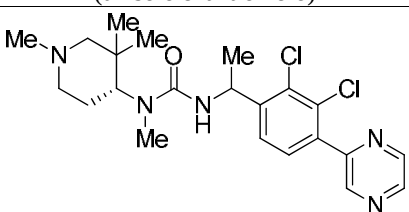
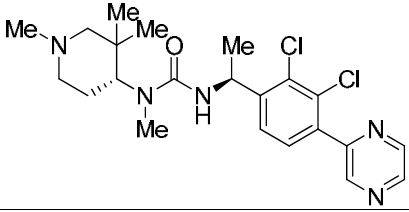
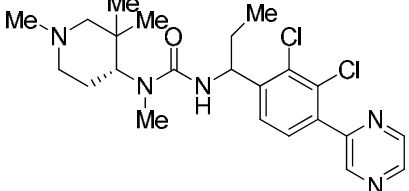
H0802		IC ₅₀ = 99 nM EC ₅₀ =153 nM E _{max} = 4149	No realizada	No realizada
H0803		IC ₅₀ = 171 nM EC ₅₀ = 149 nM E _{max} = 2364	No realizada	No realizada
H0804		IC ₅₀ = 375 nM EC ₅₀ = 263 nM E _{max} = 2740	No realizada	No realizada
H0805		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 5433	No realizada	No realizada
H0806		IC ₅₀ = 1,2 nM EC ₅₀ = 6,8 nM E _{max} = 5751	No realizada	No realizada
H0807		IC ₅₀ = 14 nM EC ₅₀ = 24 nM E _{max} = 3669	No realizada	No realizada
H0854		IC ₅₀ = 65 nM EC ₅₀ =24 nM E _{max} = 3246	No realizada	No realizada

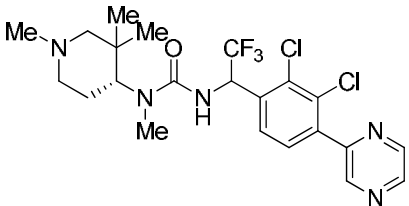
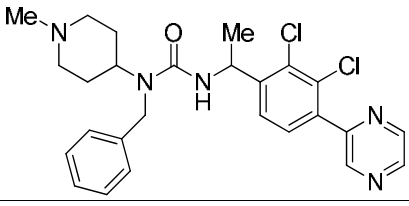
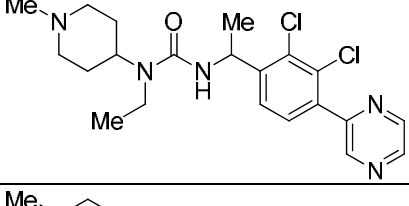
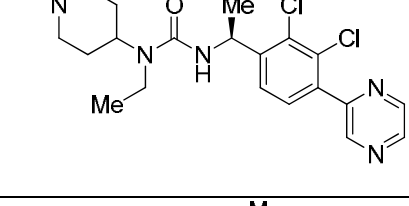
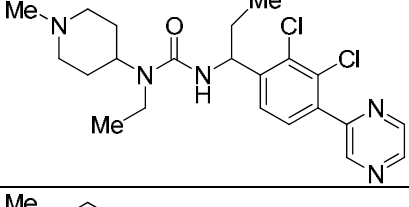
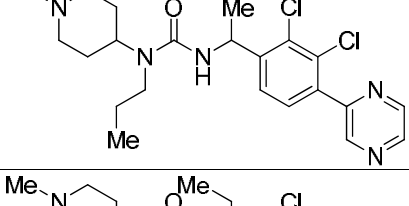
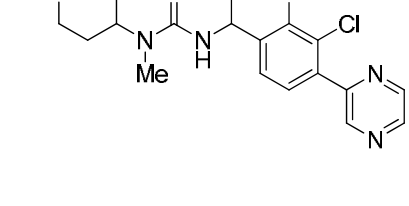
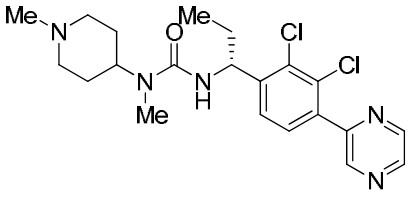
H0813		IC ₅₀ = 644 nM EC ₅₀ = 528 nM E _{max} = 1605	No realizada	No realizada
H0814		IC ₅₀ = 926 nM EC ₅₀ = 15 nM E _{max} = 1097	No realizada	No realizada
H0703		IC ₅₀ = 695 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0709		IC ₅₀ = 676 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0584		IC ₅₀ = 1,1 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0586		IC ₅₀ = 4,2 μM EC ₅₀ = 63 μM	No realizada	No realizada
H0587		IC ₅₀ >30 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

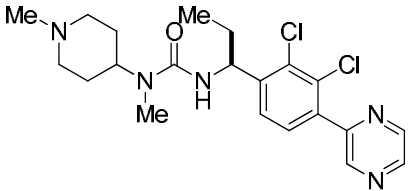
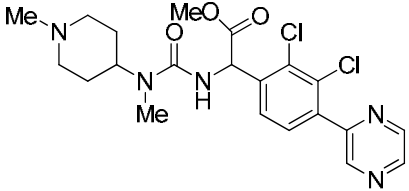
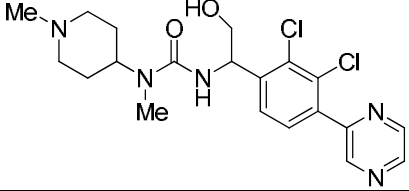
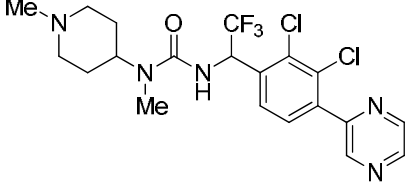
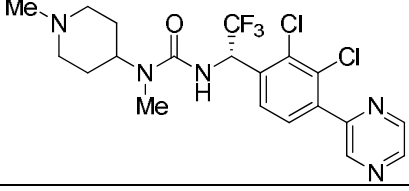
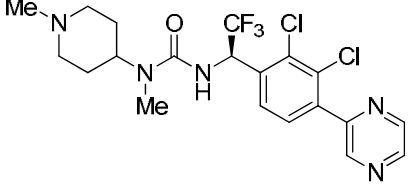
H0588		IC ₅₀ >30 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0663		IC ₅₀ = 274 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0620		IC ₅₀ = 32 nM EC ₅₀ >30 μM	Pobre H Pobre M	No realizada
H0624		IC ₅₀ = 253 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0662		IC ₅₀ = >1 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0670		IC ₅₀ = 523 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0673		IC ₅₀ >1 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0727		IC ₅₀ = 3,6 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

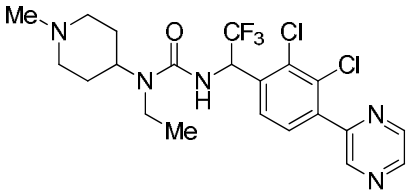
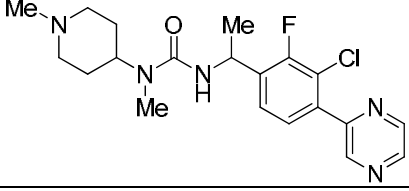
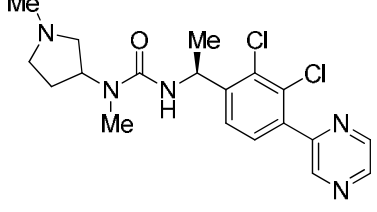
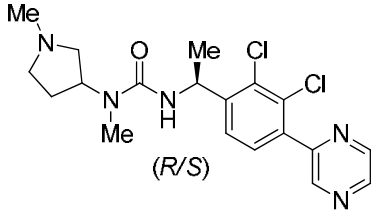
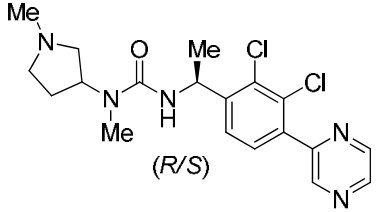
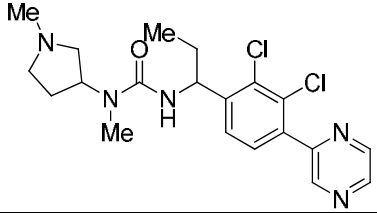
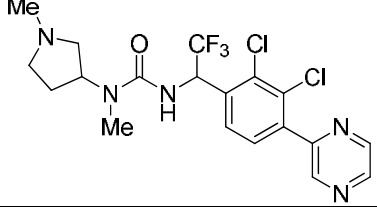
H0631		IC ₅₀ = 719 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0686		IC ₅₀ = 14 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	61% inhibición a 2h y 4h (10 mg/kg) PO: NSE
H0619		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ = 39 nM	Alta H Alta M	34% inhibición a 1 y 2 h (10 mg/kg)
H0768		IC ₅₀ = 279 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0808		IC ₅₀ = 674 nM EC ₅₀ = 90 nM E _{max} = 1494	No realizada	No realizada
H0700		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	41% inhibición a 2 h; actividad hasta 4h (10 mg/kg) 71% inhibición a 1 h, actividad hasta 2 h (Alimentado, 10 mg/kg) PO SC: inhib a 1, 2 h
H0816		IC ₅₀ = 5,1 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	12% inhib 30 mg/kg PO ratones en ayunas

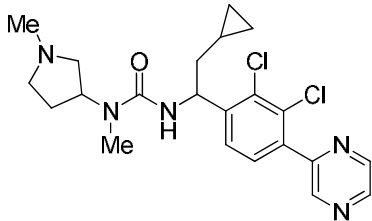
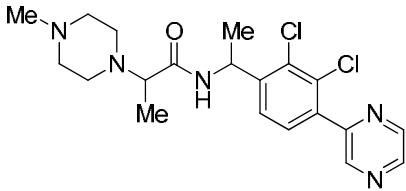
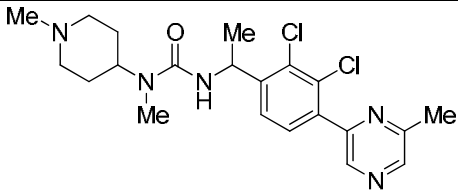
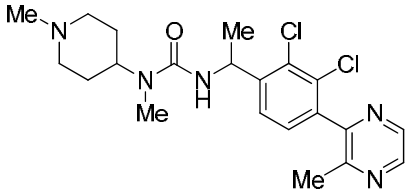
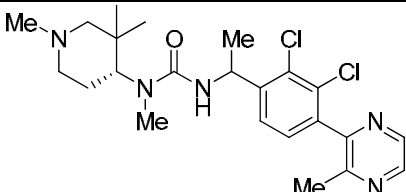
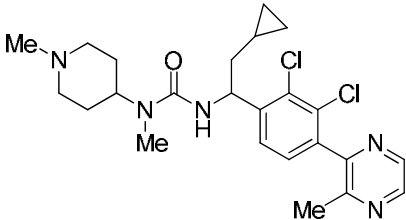
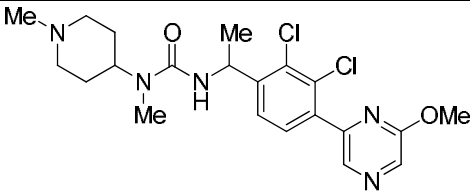
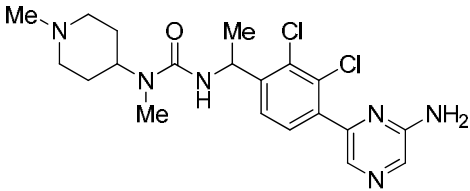
H0817		IC ₅₀ = 94 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	30 mg/kg PO ratones en ayunas NSE
H0722		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	90% inhibición a 1 h; actividad hasta 24 h (10 mg/kg) PO: NSE (30 mg/kg)
H0741		IC ₅₀ = 15 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0752		IC ₅₀ = 100 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0743		IC ₅₀ = 94 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0750		IC ₅₀ = 177 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0756		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ = 13 nM E _{max} = 1729	No realizada	No realizada

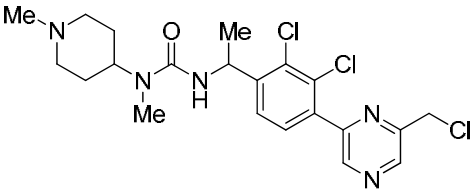
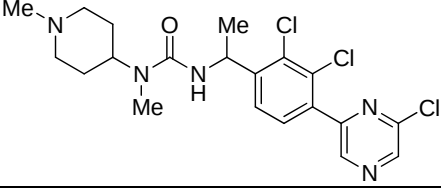
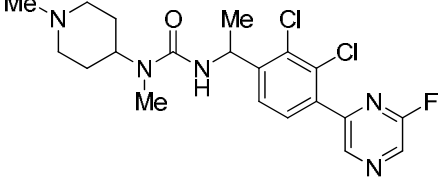
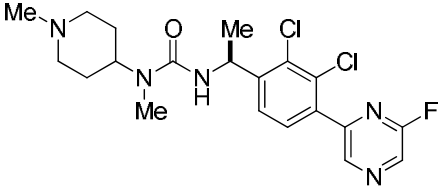
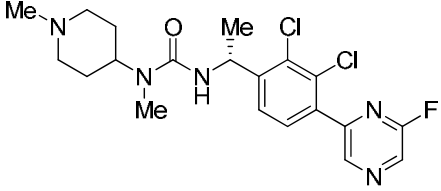
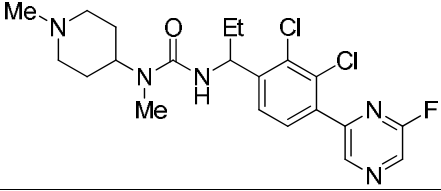
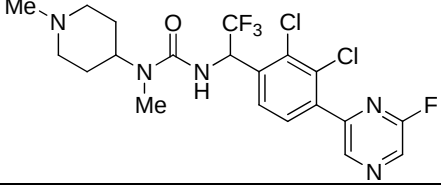
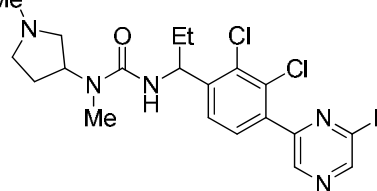
H0761		$IC_{50} = 0,2 \text{ nM}$ $EC_{50} = 3 \text{ nM}$ $E_{max} = 2907$	Alta H Alta M	63% inhibición a 1 h; actividad hasta 8h (10 mg/kg) PO: NSE Sin actividad en ratones alimentados PO: 215% FI aumento en ratones alimentados. Sin actividad en ratones en ayunas
H0781	 (un solo enantiómero)	$IC_{50} = 95 \text{ nM}$ $EC_{50} = 420 \text{ nM}$ $E_{max} = 4210$	No realizada	No realizada
H0782	 (un solo enantiómero)	$IC_{50} = 5 \text{ nM}$ $EC_{50} = 6 \text{ nM}$ $E_{max} = 1923$	No realizada	93% inhibición a 1 h, actividad hasta 24 h (10 mg/kg)
H0824		$IC_{50} = 3 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	Alta H Media M	PO 30 mg/kg + ANA ratones: NSE
H0890		$IC_{50} = 1,6 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	Alta H Alta M	No realizada
H0858		$IC_{50} = 8 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	Media H Media M	No realizada

H0865		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Baja M Media R	No realizada
H0825		IC ₅₀ = 10 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M Media R	No realizada
H0826		IC ₅₀ = 5 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M Alta R Media D	No realizada
H0889		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	No realizada
H0896		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0827		IC ₅₀ = 35 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0829		IC ₅₀ = 3nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE
H0859		IC ₅₀ = 2,2 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

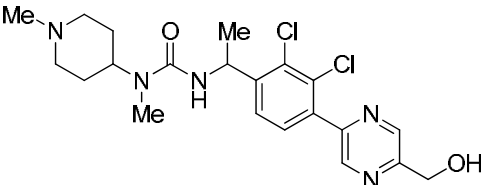
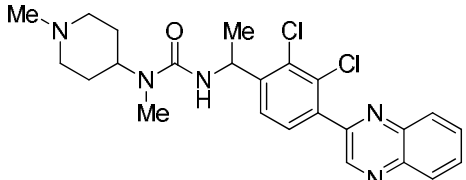
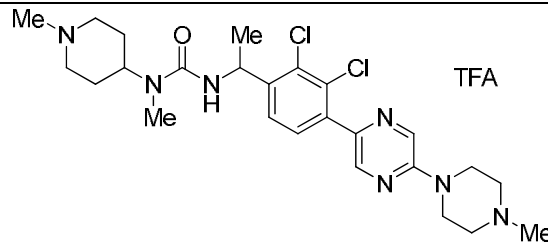
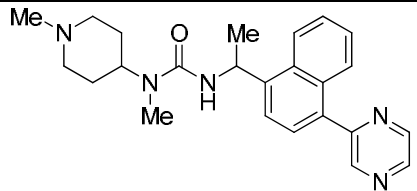
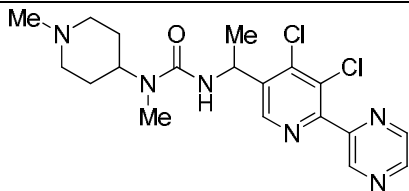
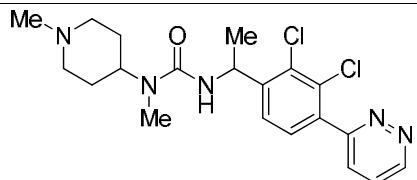
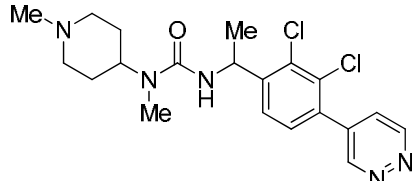
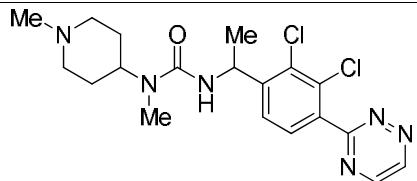
H0860		IC ₅₀ = 3nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	68% inhib 1 h PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones
H0922		IC ₅₀ = 2,8 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0924		IC ₅₀ = 300 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0830		IC ₅₀ = 3nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M Alta R Media D	No realizada TBD
H0899		IC ₅₀ = 1,6 μM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	No realizada
H0900		IC ₅₀ = 3nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	60% inhib 1 h PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones alimentados 91% inhib 1 h PO 30 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones alimentados 26% inhib 1 h PO 30 mg/kg ratones en ayunas 90% inhib 1 h PO 30 mg/kg ratones alimentados

H0909		$IC_{50} = 12nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Media H Alta M	No realizada
H0856		$IC_{50} = 339nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	No realizada	No realizada
H0837	 (mezcla diastereomérica)	$IC_{50} = 2nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Alta H Alta M Alta R Alta D	180% de aumento 2 h ratones 30 mg/kg PO PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE
H0861	 (R/S) (un solo diastereoisómero)	$IC_{50} = 189 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	No realizada	No realizada
H0862	 (R/S) (un solo diastereoisómero)	$IC_{50} = 3nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Alta H Media M	PO (10 mg/kg) + ANA: sin actividad en ratones
H0857		$IC_{50} = 10nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Media H Baja M	No realizada
H0871		$IC_{50} = 9nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	No realizada	No realizada

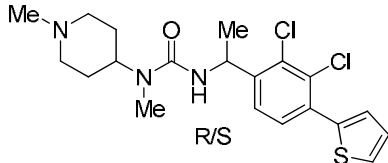
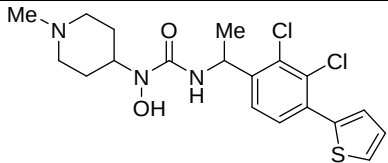
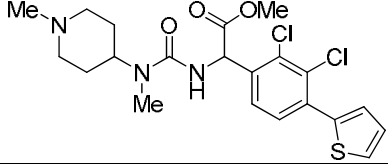
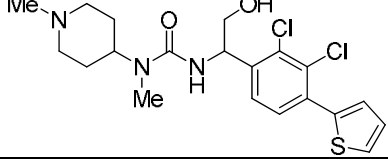
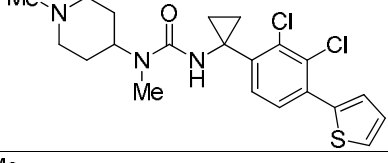
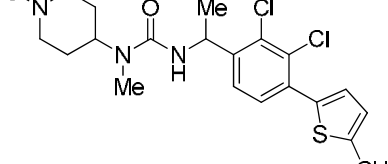
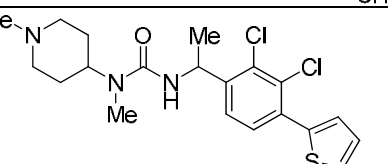
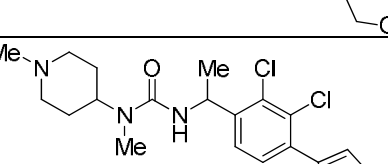
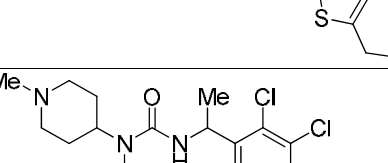
H0874		IC ₅₀ = 115nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0853		IC ₅₀ = 1,5 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0815		IC ₅₀ = 176 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0831		IC ₅₀ = 1,2 μM EC ₅₀ >30 μM		
H0843		IC ₅₀ = 35 nM EC ₅₀ = 51 nM E _{max} = 1910	No realizada	No realizada
H0844		IC ₅₀ = 705 nM EC ₅₀ >30 μM		
H0738		IC ₅₀ = 696 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0780		IC ₅₀ = 63 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

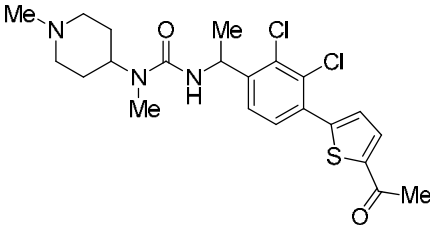
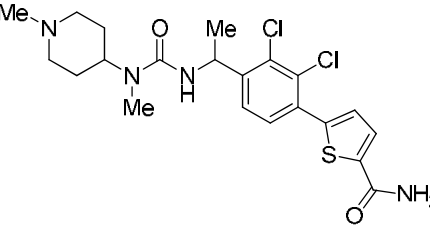
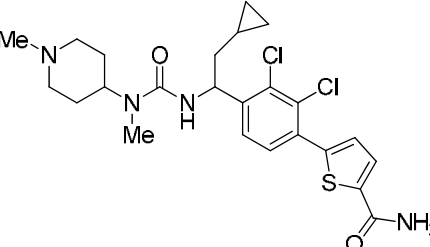
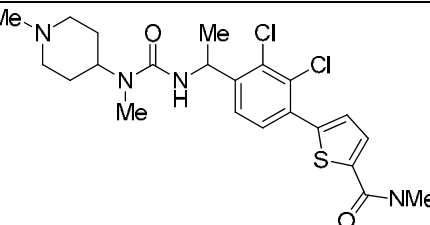
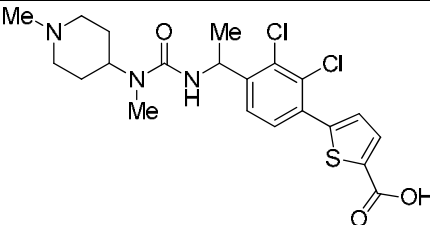
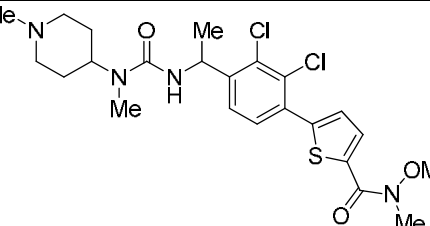
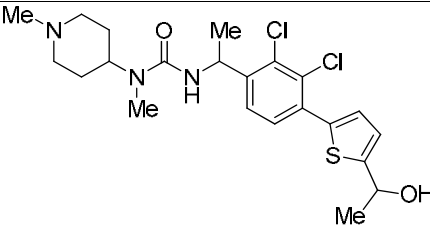
H0786		IC ₅₀ = 855 nM EC ₅₀ = 242 nM E _{max} = 980	No realizada	No realizada
H0791		IC ₅₀ = 75 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0795		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	PO: NSE PO + ANA: inhib en ratones, sin actividad en ratas
H0847	 (S enantiómero)	IC ₅₀ = 2 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE
H0848	 (R enantiómero)	IC ₅₀ = 432 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE
H0863		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	No realizada
H0908		IC ₅₀ = 8nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	No realizada
H0864		IC ₅₀ = 718 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

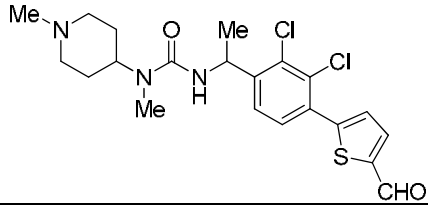
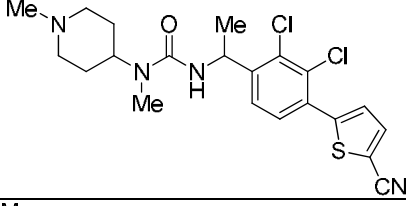
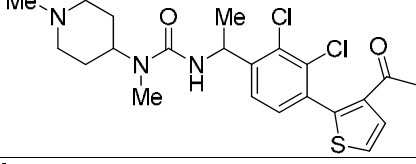
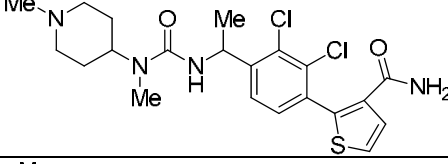
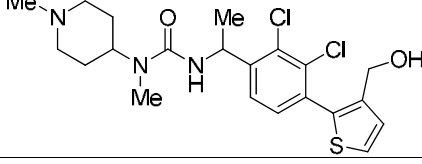
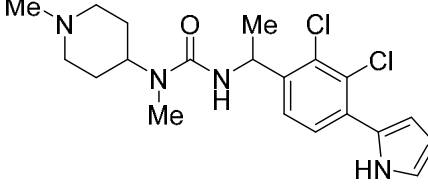
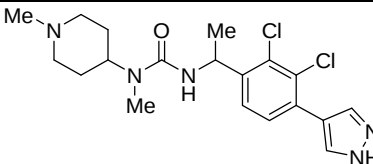
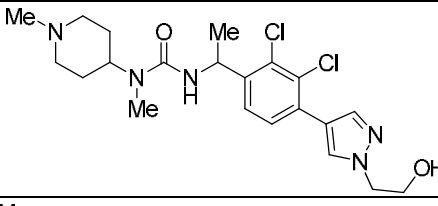
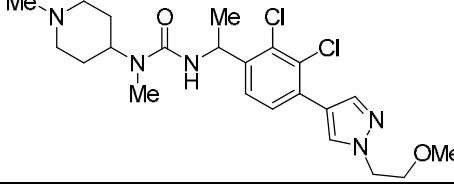
H0872		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Media M	No realizada
H0840		IC ₅₀ = 47 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE
H0910		IC ₅₀ = 125 nM EC ₅₀ = 19 nM E _{max} = 1359	No realizada	No realizada
H0788		IC ₅₀ = 88 nM EC ₅₀ = 20 nM E _{max} = 1230	No realizada	No realizada
H0789		IC ₅₀ = 284 nM EC ₅₀ = 26 nM E _{max} = 1137	No realizada	No realizada
H0760		IC ₅₀ = 6,2 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0769		IC ₅₀ = 318 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0771		IC ₅₀ = 9 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 4662	No realizada	No realizada

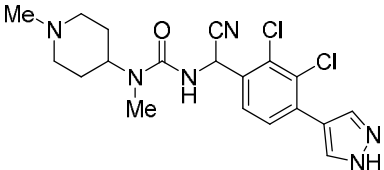
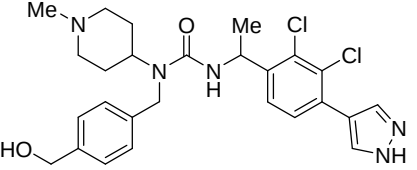
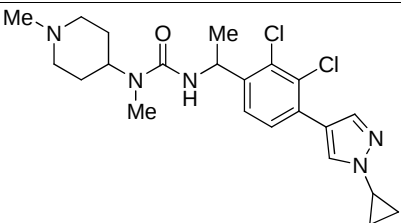
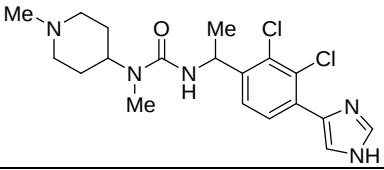
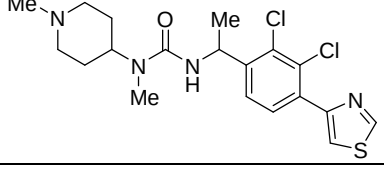
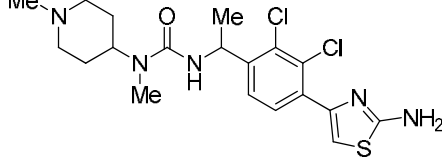
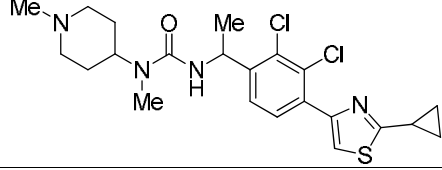
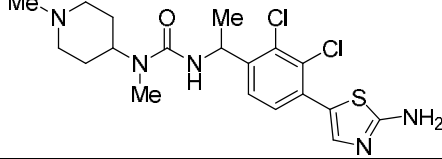
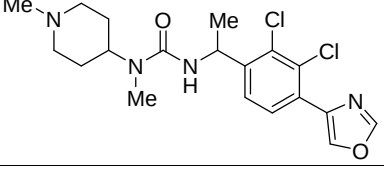
H0770		IC ₅₀ = 700 nM EC ₅₀ = 294 nM E _{max} = 1783	No realizada	No realizada
H0828		IC ₅₀ = 376 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0822		IC ₅₀ = 1,2μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0850		IC ₅₀ = 1,2 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0881		IC ₅₀ = 810 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0729		IC ₅₀ = 100 nM EC ₅₀ = 95 nM E _{max} = 2818	No realizada	No realizada
H0783		IC ₅₀ = 681 nM EC ₅₀ = 30 nM	No realizada	No realizada
H0793		IC ₅₀ = 21 nM EC ₅₀ = 22 nM E _{max} = 3501	No realizada	No realizada

H0796		IC ₅₀ = 826 nM EC ₅₀ = 3 μM E _{max} = 1671	No realizada	No realizada
H0498		IC ₅₀ = 29 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	76% inhibición a 1h, actividad hasta 24h (30 mg/kg)
H0531		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ = 5 nM	Media H Pobre M	No realizada
H0594		IC ₅₀ = 54 nM EC ₅₀ >30 μM	Pobre H Media M	No realizada
H0644		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ = 28 nM E _{max} = 2822	Media H Media M	No realizada
H0536	 (mezcla racémica)	IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	76% inhibición a 1h, actividad hasta 24 h (30 mg/kg)
H0563	 (un solo enantiómero)	IC ₅₀ = 1 nM EC ₅₀ = 3 nM E _{max} = 2100	Media H Media M	65% inhibición a 1 h (10 mg/kg)
H0564		IC ₅₀ = 75 nM EC ₅₀ = 124 nM	No realizada	No realizada

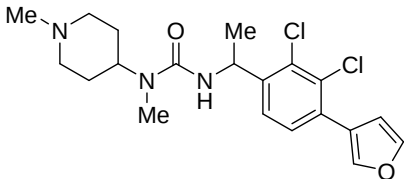
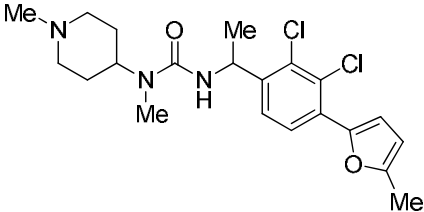
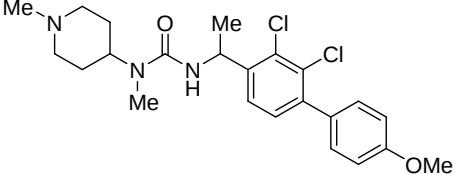
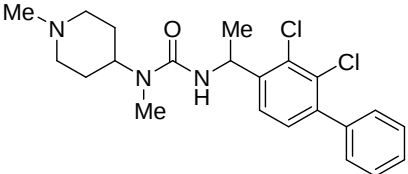
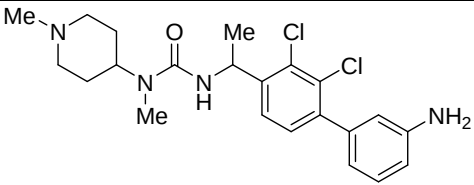
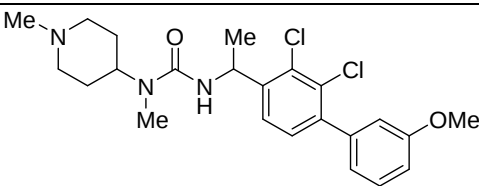
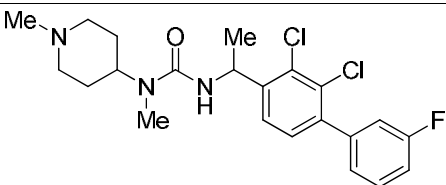
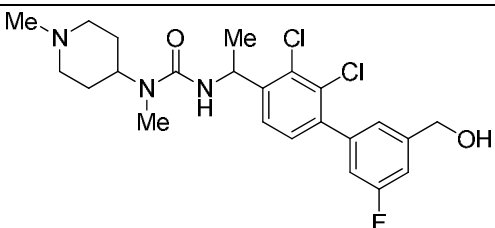
	 (un solo enantiómero)	$E_{\max} = 1987$		
H0627		$IC_{50} = 4 \text{ nM}$ $EC_{50} = 1 \text{ nM}$ $E_{\max} = 5289$	Alta H Alta M	No realizada
H0660		$IC_{50} = 69 \text{ nM}$ $EC_{50} = 180 \text{ nM}$ $E_{\max} = 2100$	No realizada	No realizada
H0661		$IC_{50} = 2 \text{ nM}$ $EC_{50} = 6 \text{ nM}$ $E_{\max} = 2280$	No realizada	No realizada
H0672		$IC_{50} > 1 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \mu\text{M}$	No realizada	No realizada
H0651		$IC_{50} = 4 \text{ nM}$ $EC_{50} = 11 \text{ nM}$ $E_{\max} = 2300$	No realizada	No realizada
H0653		$IC_{50} = 4 \text{ nM}$ $EC_{50} = 9 \text{ nM}$ $E_{\max} = 1815$	Media H Media M	No realizada
H0668		$IC_{50} = 8 \text{ nM}$ $EC_{50} = 10 \text{ nM}$ $E_{\max} = 2168$	No realizada	No realizada
H0654		$IC_{50} = 6 \text{ nM}$ $EC_{50} = 10 \text{ nM}$ $E_{\max} = 2200$	Alta H Media M	No realizada

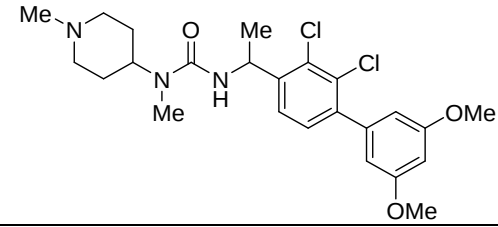
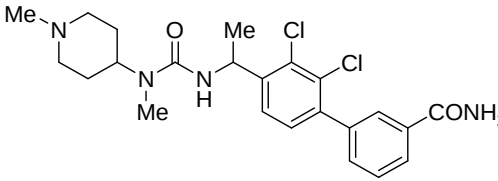
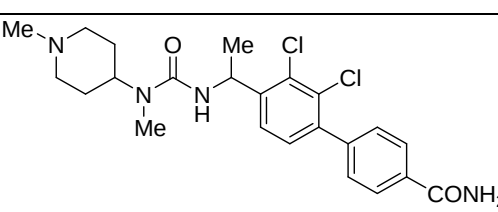
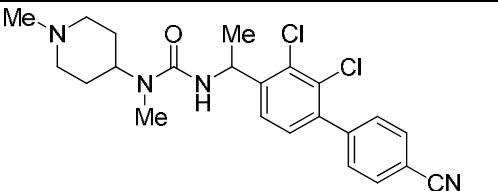
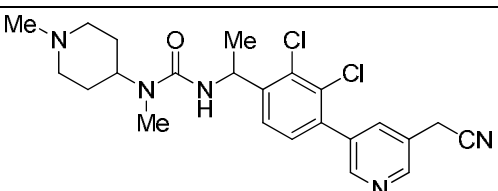
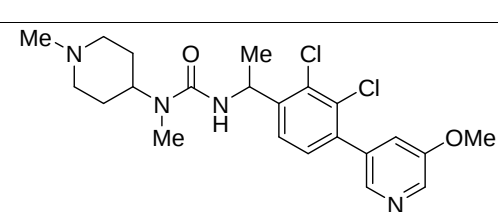
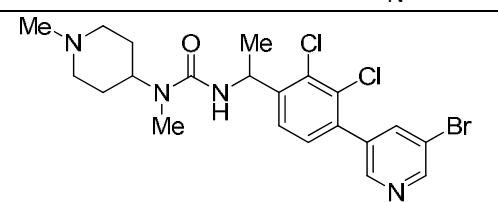
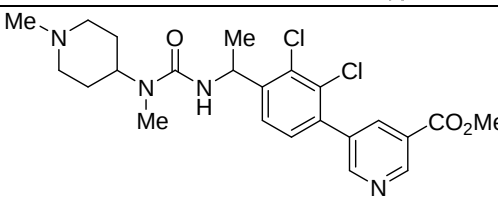
H0655		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	70% Inhibición a 1 h; actividad hasta 4 h (10 mg/kg)
H0691		IC ₅₀ = 5 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	62% Inhibición a 2 h; actividad hasta 24 h (10 mg/kg) PO: no activo
H0728		IC ₅₀ = 5 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	No realizada
H0726		IC ₅₀ = 456 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0689		IC ₅₀ >1 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0692		IC ₅₀ = 550 nM EC ₅₀ >1 μM	No realizada	No realizada
H0656		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ = 15 nM E _{max} = 1350	Media H Media M	No realizada

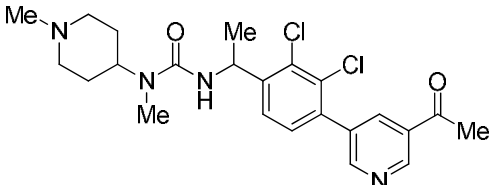
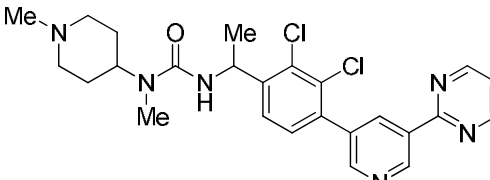
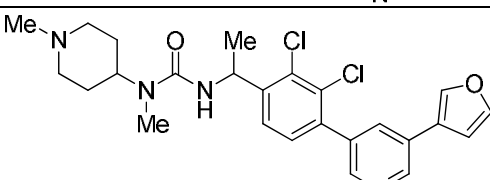
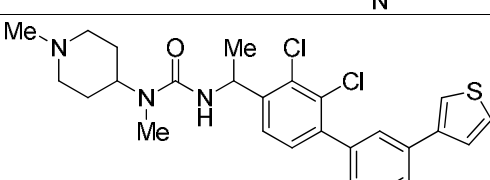
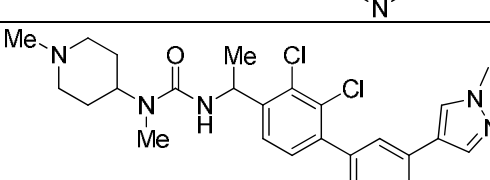
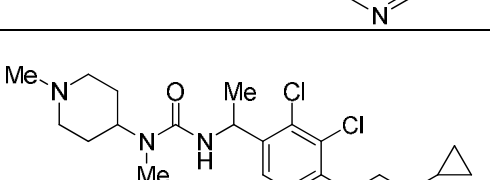
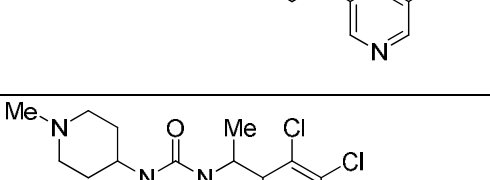
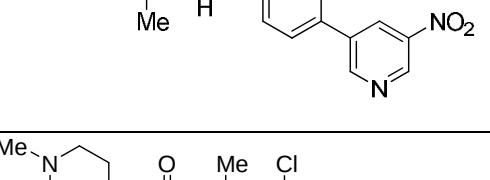
H0652		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ = 5 nM E _{max} = 1500	No realizada	No realizada
H0713		IC ₅₀ = 187 nM EC ₅₀ = 29 nM E _{max} = 3424	No realizada	No realizada
H0688		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 12 nM E _{max} = 3100	No realizada	No realizada
H0774		IC ₅₀ = 3,4 μM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0664		IC ₅₀ = 261 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0535		IC ₅₀ = 34 nM EC ₅₀ = 4 nM	No realizada	No realizada
H0499		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	NSE (30 mg/kg)
H0693		IC ₅₀ = 197 nM EC ₅₀ =100 nM	No realizada	No realizada
H0694		IC ₅₀ = 309 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

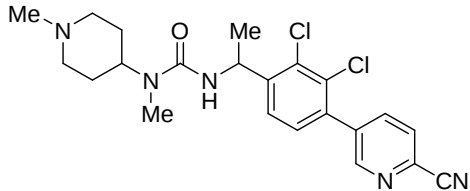
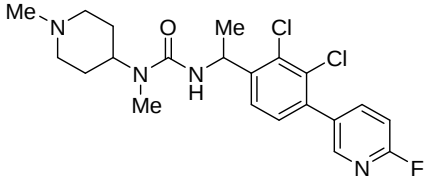
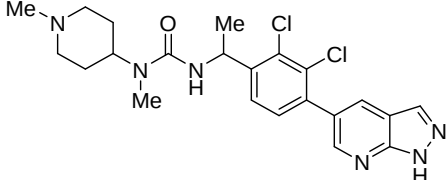
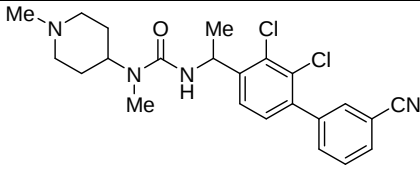
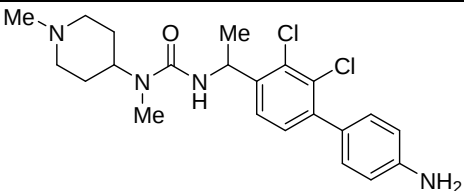
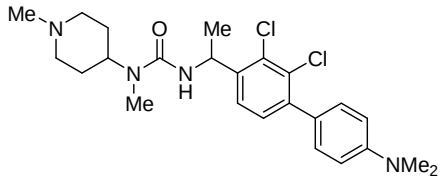
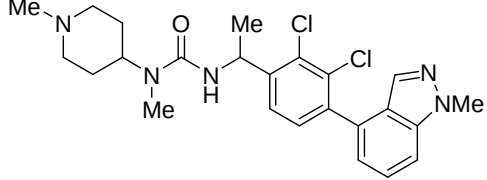
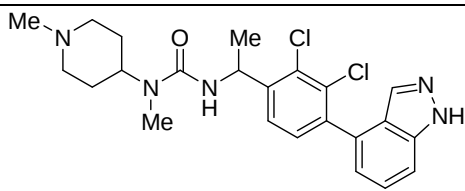
H0657		IC ₅₀ = 48 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Pobre M	57% inhibición a 1 h, actividad hasta 8h (10 mg/kg)
H0553		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Pobre M	57% inhibición a 1 h, actividad hasta 4h (10 mg/kg)
H0842		IC ₅₀ = 64 nM EC ₅₀ = 67 nM E _{max} = 1411	No realizada	No realizada
H0542		IC ₅₀ = 18 nM EC ₅₀ =15 nM	Alta H Alta M	No realizada
H0568		IC ₅₀ = 9 nM EC ₅₀ =4 nM	Alta H Alta M	No realizada
H0794		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ =10 nM E _{max} = 4435	No realizada	No realizada
H0841		IC ₅₀ = 118 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	PO 10 mg/kg + ANAM 30 mg/kg ratones: NSE
H0792		IC ₅₀ = 16 nM EC ₅₀ =7 nM E _{max} = 1096	No realizada	No realizada
H0569		IC ₅₀ = 87 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	No realizada

H0565		IC ₅₀ =28 nM EC ₅₀ =30 nM	Alta H Alta M	No realizada
H0604		IC ₅₀ =12 nM EC ₅₀ =25 nM	Alta H Alta M	No realizada
H0595		IC ₅₀ =28 nM EC ₅₀ =43 nM	No realizada	No realizada
H0596		IC ₅₀ =9 nM EC ₅₀ =3 nM	Alta H Alta M	NSE (10 mg/kg)
H0851		IC ₅₀ =11 nM EC ₅₀ =6 nM E _{max} = 3320	No realizada	No realizada
H0537		IC ₅₀ = 13nM EC ₅₀ >30 μM	Pobre H Pobre M	No realizada
H0529		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Pobre M	No realizada
H0528		IC ₅₀ = 34 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	No realizada
H0501		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ = 22 nM	Alta H Alta M	No realizada

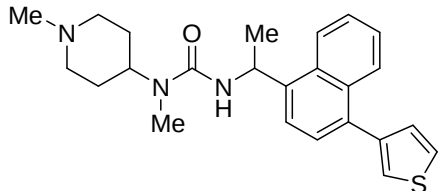
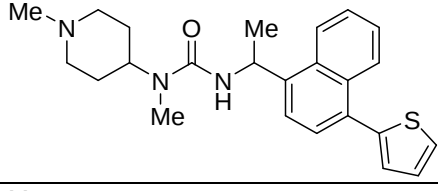
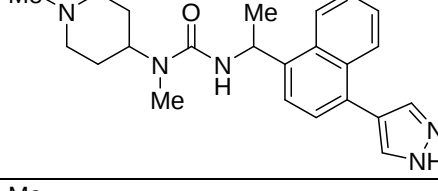
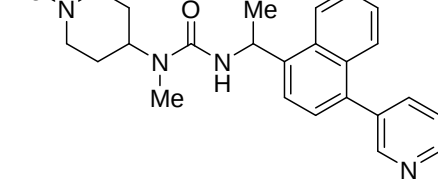
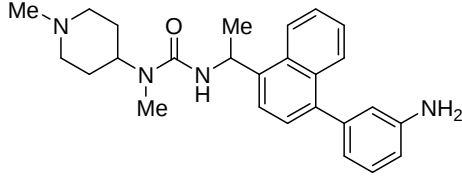
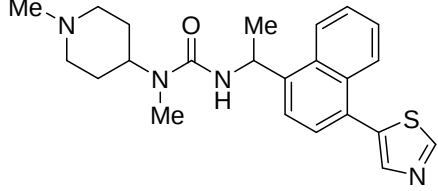
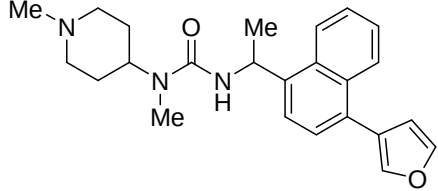
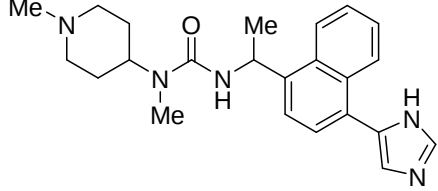
H0507		IC ₅₀ = 8 nM EC ₅₀ =12 nM	Alta H Alta M	No realizada
H0665		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ =8 nM	Alta H Media M	No realizada
H0508		IC ₅₀ = 76 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Alta M	No realizada
H0509		IC ₅₀ = 29 nM EC ₅₀ =2 μM E _{max} = 1790	Alta H Alta M	66% inhib 1 h; actividad hasta 2h (10 mg/kg)
H0510		IC ₅₀ = 14 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	35% inhibición a 4 h, actividad hasta 24h (30 mg/kg)
H0606		IC ₅₀ = 24 nM EC ₅₀ =31 nM E _{max} = 2336	No realizada	No realizada
H0810		IC ₅₀ = 20 nM EC ₅₀ =22nM E _{max} = 2339	No realizada	No realizada
H0696		IC ₅₀ = 120 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

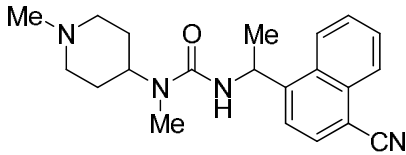
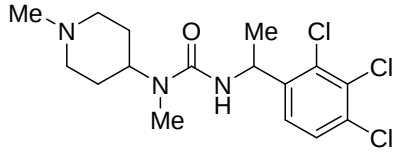
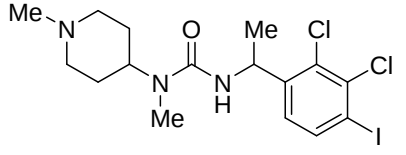
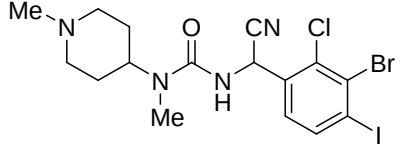
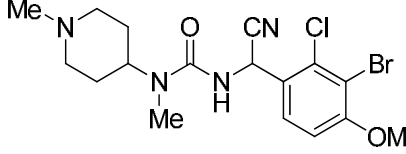
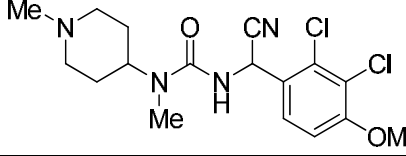
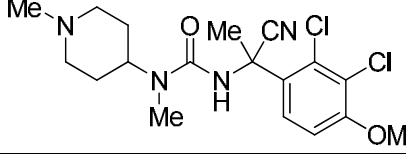
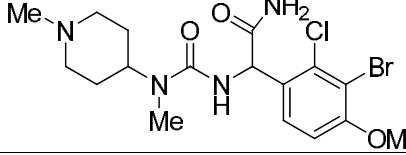
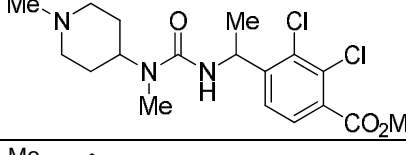
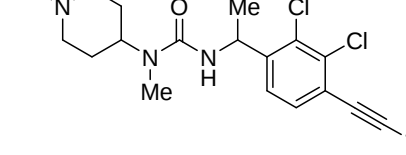
H0611		IC ₅₀ = 2,3 μM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0612		IC ₅₀ = 1,6 μM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0615		IC ₅₀ = 107 nM EC ₅₀ > 30 μM	Alta H Media M	No realizada
H0809		IC ₅₀ = 149 nM EC ₅₀ =217 nM E _{max} = 2339	No realizada	No realizada
H0699		IC ₅₀ = 171 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0607		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ =31 nM E _{max} = 3000	Media H Media M	NSE (10 mg/kg)
H0695		IC ₅₀ = 78 nM EC ₅₀ =5 nM	No realizada	No realizada
H0635		IC ₅₀ = 1 μM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada

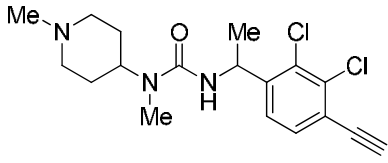
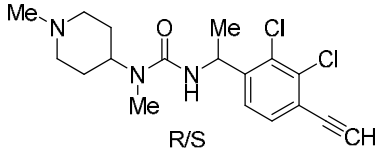
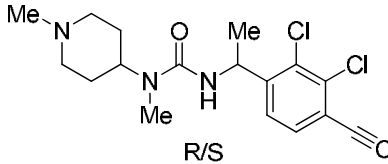
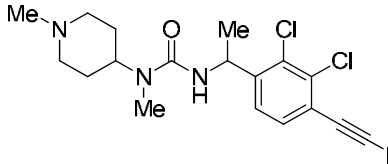
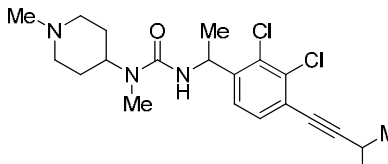
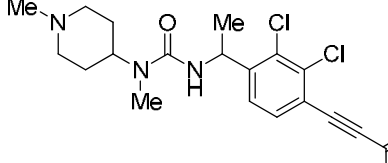
H0690		IC ₅₀ = 980 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0735		IC ₅₀ = 209 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0746		IC ₅₀ = 216 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0747		IC ₅₀ = 84 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0748		IC ₅₀ = 554 nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0765		IC ₅₀ = 61nM EC ₅₀ =137 nM E _{max} = 2810	No realizada	No realizada
H0766		IC ₅₀ = 171nM EC ₅₀ > 30 μM	No realizada	No realizada
H0608		IC ₅₀ = 69 nM EC ₅₀ =422 nM	No realizada	No realizada

H0616		IC ₅₀ = 132 nM EC ₅₀ =580 nM	No realizada	No realizada
H0618		IC ₅₀ = 40 nM EC ₅₀ =130 nM	No realizada	No realizada
H0623		IC ₅₀ = 71 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Pobre M	No realizada
H0610		IC ₅₀ = 101 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	No realizada
H0517		IC ₅₀ = 19 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0518		IC ₅₀ = 841 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0512		IC ₅₀ = 495 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0513		IC ₅₀ = 544 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

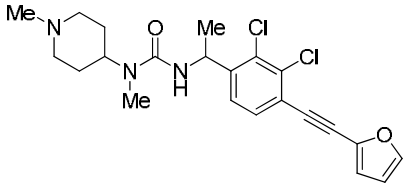
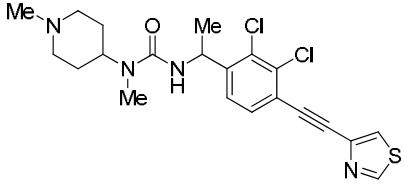
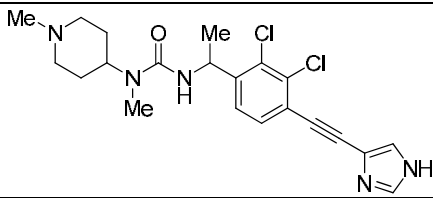
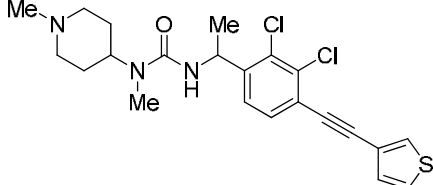
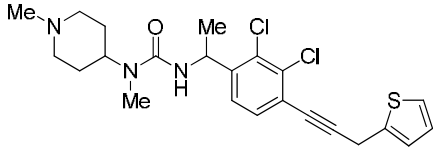
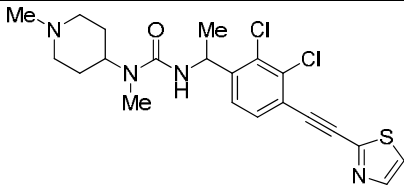
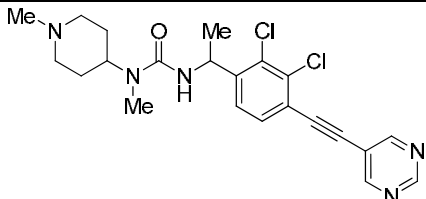
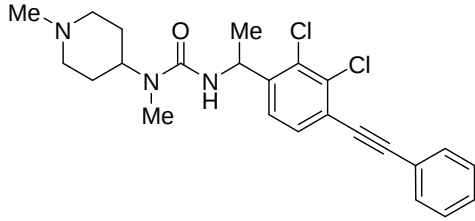
H0514		IC ₅₀ = 16 nM EC ₅₀ = 38nM	Media H Media M	No realizada
H0515		IC ₅₀ = 40 nM EC ₅₀ = 885 nM	No realizada	
H0520		IC ₅₀ = 202 nM EC ₅₀ =394nM	No realizada	No realizada
H0787		IC ₅₀ = 12 µM EC ₅₀ = 3 µM	No realizada	No realizada
H0582		IC ₅₀ = 15 nM EC ₅₀ = 20 nM E _{max} = 2069	Media H Media M	
H0571		IC ₅₀ = 154 nM EC ₅₀ >30 µM	No realizada	
H0605		IC ₅₀ = 31 nM EC ₅₀ = 96 nM E _{max} = 1833	No realizada	No realizada
H0573		IC ₅₀ = 36 nM EC ₅₀ >30 µM	Alta H Media M	PO: NSE (30 mg/kg)

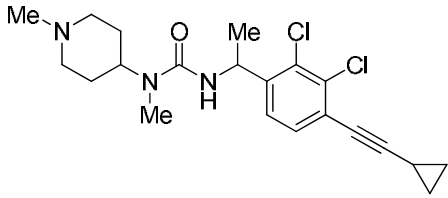
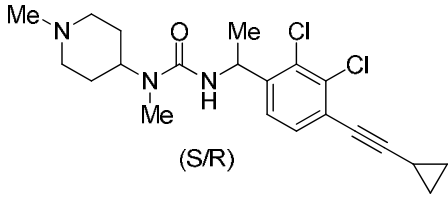
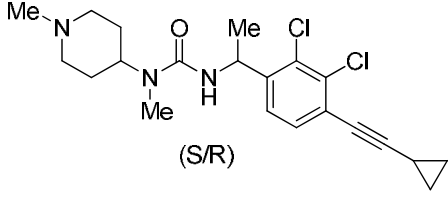
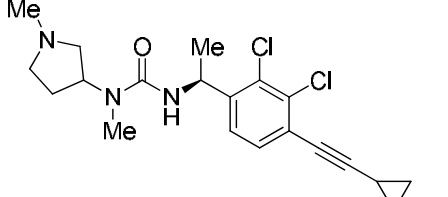
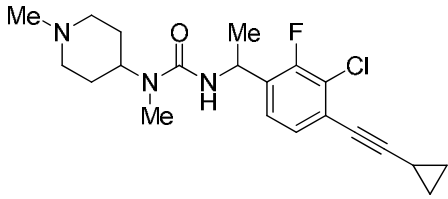
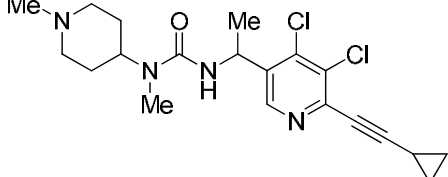
H0574		IC ₅₀ =67 nM EC ₅₀ =81 nM E _{max} = 2489	Media H Media M	No realizada
H0575		IC ₅₀ = 32 nM EC ₅₀ = 28 nM E _{max} = 3533	Media H Media M	No realizada
H0576		IC ₅₀ = 180 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0577		IC ₅₀ = 233 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0591		IC ₅₀ = 11 nM EC ₅₀ =126 nM	Media H Media M	No realizada
H0597		IC ₅₀ = 24 nM EC ₅₀ >30 μM	Pobre H Pobre M	No realizada
H0598		IC ₅₀ = 63 nM EC ₅₀ =271 nM	No realizada	No realizada
H0599		IC ₅₀ = 212 nM EC ₅₀ =478 nM	No realizada	No realizada

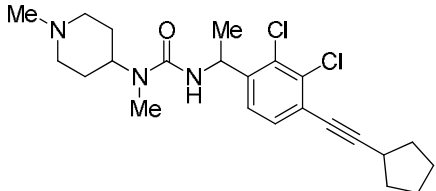
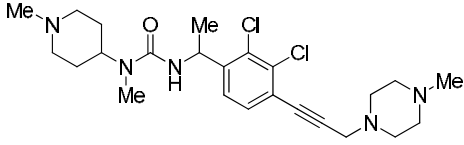
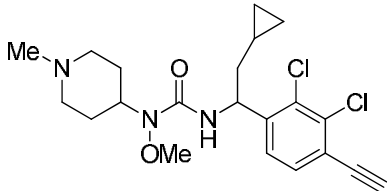
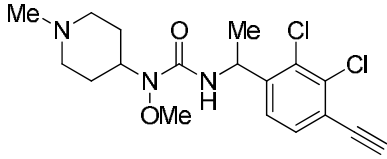
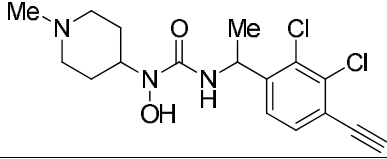
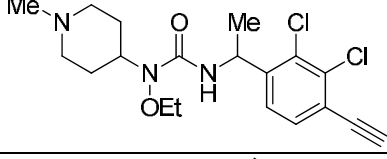
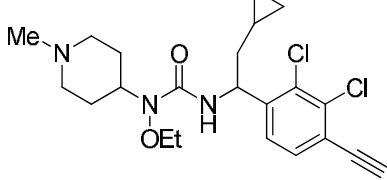
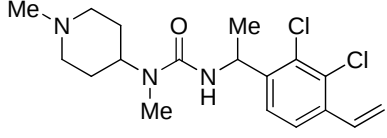
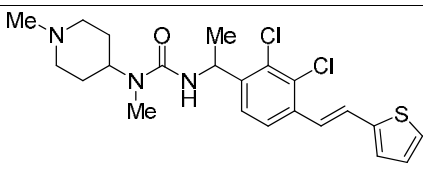
H0790		IC ₅₀ = 35 nM EC ₅₀ =32 nM E _{max} = 2810	No realizada	No realizada
H0381		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ >30 μM	Media H Media M	IP: Sin efecto
H0519		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 6 nM	Media H Media M	
H0629		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 1 nM E _{max} = 5075	No realizada	No realizada
H0658		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 2400	No realizada	No realizada
H0669		IC ₅₀ = 1 nM EC ₅₀ = 5 nM E _{max} = 4961	No realizada	No realizada
H0671		IC ₅₀ = 34 nM EC ₅₀ = 60 nM E _{max} = 3748	No realizada	No realizada
H0659		IC ₅₀ =390 nM EC ₅₀ =353 nM E _{max} = 200	No realizada	No realizada
H0521		IC ₅₀ = 20 nM EC ₅₀ = 19 nM	No realizada	No realizada
H0602		IC ₅₀ =8 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

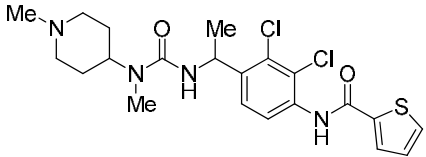
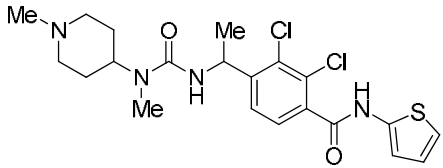
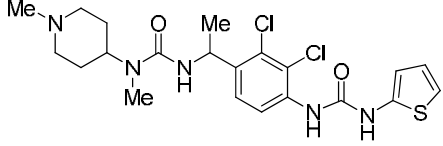
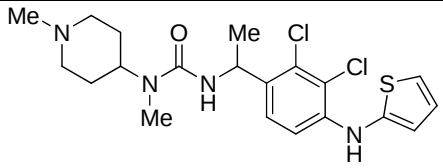
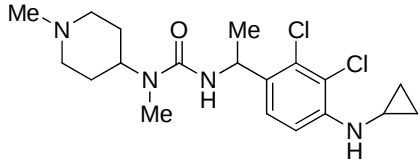
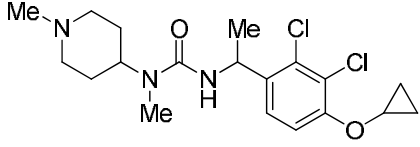
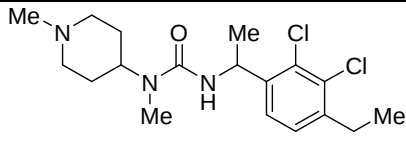
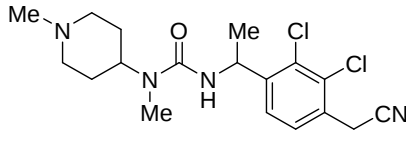
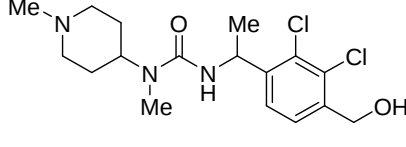
H0603		$IC_{50}=2\text{ nM}$ $EC_{50} >30\text{ }\mu\text{M}$	Alta H Alta M	71% inhibición a 1 h, actividad hasta 24 h (0,1mpk), 65% inhibición a 1 h; actividad hasta 24 hrs (1mpk), 34% inhibición a 1 h, actividad hasta 4h (10mpk); Inhibición en ratones alimentados después ANAM PO-SC NSE
H0677	 (un solo enantiómero)	$IC_{50}=5\text{ nM}$ $EC_{50} >30\text{ }\mu\text{M}$	Alta H Media M	Inhib hasta 2h (10 mg/kg) PO: NSE
H0678	 (un solo enantiómero)	$IC_{50}=55\text{ nM}$ $EC_{50} >30\text{ }\mu\text{M}$	Media H Media M	78% inhibición a 1 h, actividad hasta 24h (10 mg/kg). PO: Sin efecto
H0832		$IC_{50}=11\text{ nM}$ $EC_{50} >30\text{ }\mu\text{M}$		
H0852		$IC_{50}=22\text{ nM}$ $EC_{50} =18\text{ nM}$ $E_{\text{max}} = 1683$	No realizada	No realizada
H0701		$IC_{50}=20\text{ nM}$ $EC_{50} >30\text{ }\mu\text{M}$	Baja H Baja M	No realizada

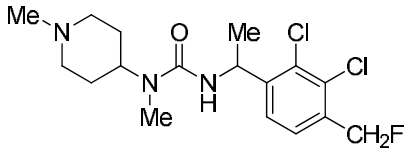
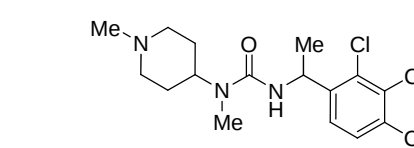
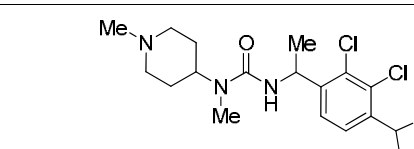
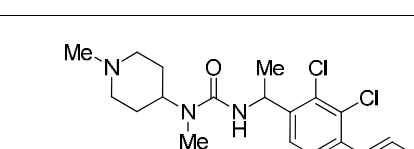
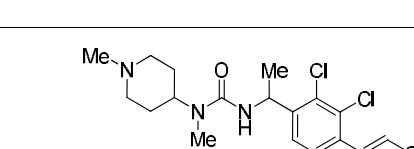
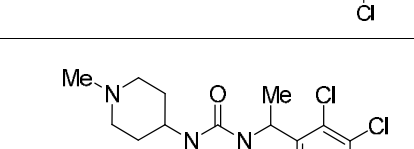
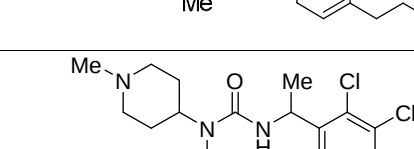
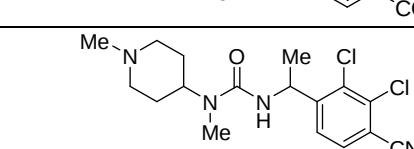
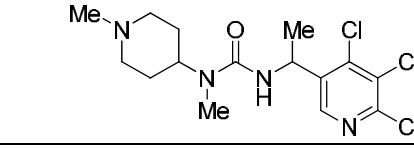
H0733		IC ₅₀ = 95 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0755		IC ₅₀ =12 nM EC ₅₀ =10 nM E _{max} = 2196	No realizada	No realizada
H0757		IC ₅₀ = 159 nM EC ₅₀ = 654nM E _{max} = 2704	No realizada	No realizada
H0734		IC ₅₀ = 202 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0737		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	75% inhibición a 1 h, actividad hasta 4 h (10 mg/kg) PO: NSE
H0775		IC ₅₀ = 74 nM EC ₅₀ >5 μM	No realizada	No realizada
H0776		IC ₅₀ = 120 nM EC ₅₀ >4 μM	No realizada	No realizada
H0779		IC ₅₀ = 429 nM EC ₅₀ = 4 μM	No realizada	No realizada

H0762		IC ₅₀ = 5 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	93% inhibición a 1 h, actividad hasta 4 h (10 mg/kg) PO ratones y ratas: NSEt
H0751		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ = 62 nM E _{max} = 1267	Alta H Alta M	91% inhibición a 1 h, actividad hasta 24 h (10 mg/kg) PO ratones y ratas (+ANA): Sin efecto
H0763		IC ₅₀ = 835 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0759		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	85% inhibición a 1 hr, actividad hasta 8 h (10 mg/kg) PO: Sin efecto
H0785		IC ₅₀ = 33 nM EC ₅₀ = 90 nM E _{max} = 2869	No realizada	No realizada
H0754		IC ₅₀ = 11 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	74% inhibición a 1 h; actividad hasta 24h (10 mg/kg) PO y PO+ANAM: Sin efecto
H0753		IC ₅₀ = 60 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0609		IC ₅₀ =517 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

H0764		$IC_{50}=10\text{ nM}$ $EC_{50} = 14\text{ nM}$ $E_{\max} = 1352$	Alta H Alta M	91% de inhibición a 1 h, actividad hasta 24 h (10 mg/kg) PO: 70% de inhibición a 2 h (30 mg/kg), actividad hasta 24 h PO+ANAM: inhib hasta 24h SC: 53% inhibición a 1 h; (30 mg/kg)
H0818	 (S/R)	$IC_{50}=1,7\text{ nM}$ $EC_{50} = 3,5\text{ nM}$ $E_{\max} = 1915$	No realizada	22% inhib a 4 h, 30 mg/kg PO ratones en ayunas
H0819	 (S/R)	$IC_{50}=65\text{ nM}$ $EC_{50} = 140\text{ nM}$ $E_{\max} = 1419$	No realizada	30 mg/kg PO ratones en ayunas NSE
H0838	 (mezcla de diastereoisómeros)	$IC_{50}=4\text{ nM}$ $EC_{50} = 21\text{ nM}$ $E_{\max} = 1340$	No realizada	205% de aumento a 2h, actividad hasta 8 h, 30 mg/kg PO ratones
H0855		$IC_{50}=256\text{ nM}$ $EC_{50} >30\text{ }\mu\text{M}$	No realizada	No realizada
H0884		$IC_{50}= 197\text{ nM}$ $EC_{50} >30\text{ }\mu\text{M}$	No realizada	No realizada

H0811		IC ₅₀ =36 nM EC ₅₀ = 95 nM E _{max} = 1320	No realizada	No realizada
H0812		IC ₅₀ =1,2 μM EC ₅₀ =1,5 μM E _{max} = 871	No realizada	No realizada
H0740		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ = 1,5 nM E _{max} = 3620	No realizada	No realizada
H0742		IC ₅₀ = 54 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0745		IC ₅₀ = 57 nM EC ₅₀ = 97 nM E _{max} = 2391	No realizada	No realizada
H0749		IC ₅₀ = 111 nM EC ₅₀ = 397nM E _{max} = 1554	No realizada	No realizada
H0744		IC ₅₀ = 33 nM EC ₅₀ = 45 nM E _{max} = 3536	No realizada	No realizada
H0626		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ = 15 nM E _{max} = 3835	No realizada	No realizada
H0767		IC ₅₀ = 37 nM EC ₅₀ >30 μM	Alta H Alta M	88% de inhibición a 1 h, actividad hasta 4 h (10 mg/kg) PO: NSE

H0772		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 7 nM E _{max} = 3569	No realizada	No realizada
H0773		IC ₅₀ = 608 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0784		IC ₅₀ = 529 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0777		IC ₅₀ = 715 nM EC ₅₀ = 600 nM E _{max} = 2288	No realizada	No realizada
H0846		IC ₅₀ = 170 nM EC ₅₀ = 130 nM E _{max} = 3815	No realizada	No realizada
H0875		IC ₅₀ = 91 nM EC ₅₀ = 50 nM E _{max} = 3751	No realizada	No realizada
H0628		IC ₅₀ = 59 nM EC ₅₀ = 101 nM E _{max} = 4433	No realizada	No realizada
H0630		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 4714	Alta H Alta M	No realizada
H0633		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 15 nM	Alta H Alta M	No realizada

H0634		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ = 37 nM	No realizada	No realizada
H0640		IC ₅₀ = 103 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0645		IC ₅₀ = 133 nM EC ₅₀ = 287 nM E _{max} = 2761	No realizada	No realizada
H0641		IC ₅₀ = 18 nM EC ₅₀ = 35 nM E _{max} = 1690	No realizada	No realizada
H0702		IC ₅₀ = 96 nM EC ₅₀ = 1,1 μM E _{max} = 1940	No realizada	No realizada
H0643		IC ₅₀ = 22 nM EC ₅₀ = 83 nM E _{max} = 2660	No realizada	No realizada
H0522		IC ₅₀ =201 nM EC ₅₀ =200 nM	No realizada	No realizada
H0523		IC ₅₀ =668 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada
H0876		IC ₅₀ =130 nM EC ₅₀ >30 μM	No realizada	No realizada

5

*NSE: Ningún efecto significativo.

Ejemplo C

Efecto de Antagonistas de Ghrelina de Formula I en Atracones Alimentarios en Ratas Hembra Sin Estro

5 En este ejemplo, se ensayó el potencial terapéutico de los compuestos en cuanto a su capacidad para inhibir los atracones alimentarios. El modelo animal utilizado fue desarrollado para explorar la combinación de restricción de comida y estrés. Los resultados revelados más adelante muestran que ratas hembras sometidas a ciclos de restricción de y exposición a comida, el día del ensayo, a Alimento Altamente Apetecible (HPF del inglés
10 Highly Palatable Food) durante 15 minutos sin tener acceso al mismo, mostraron un aumento pronunciado y estadísticamente significativo en la ingesta de HPF. Considerando la confiabilidad y robustez de este modelo, el mismo fue adoptado para ensayar los compuestos de la invención. El Topiramato, utilizado como compuesto de referencia, confirmó su efecto inhibitorio en este procedimiento. Más aún, los resultados muestran que, después de la
15 administración aguda, H0900, H0816, y H0847, redujeron los episodios de atracones de comida mostrados en el grupo R + S. H0860, a las dosis consideradas, no redujo significativamente la ingesta de HPF en animales expuestos al mismo procedimiento.

Animales y Alojamiento:

20 Se utilizaron un total de N = 117 ratas Sprague-Dawley hembras de 52 días (175-200 g).

Las ratas fueron aclimatadas en jaulas individuales con paredes metálicas; el piso y la pared delantera fueron hechos de malla metálica. Las dimensiones del piso de la jaula eran 30 cm×30 cm; la jaula tenía 30 cm de altura. Una puerta delantera (30 cm×20 cm) hecha de
25 malla metálica fue posicionada en la pared anterior de la jaula para tener acceso al interior de la jaula; la parte restante de la pared frontal fue equipada con una bureta como bebedero.

Las ratas fueron mantenidas en un ambiente a temperatura (20-22°C) y humedad (45-55%) bajo un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad (luces prendidas a 08:00 am) con comida y agua a voluntad (*ad libitum*).

30 Todos los procedimientos fueron conducidos de acuerdo con las Directivas para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Comunidad Europea.

Dietas:

Se les ofreció a las ratas gránulos de comida, 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese,
35 Italia (2,6 kcal/g).

El Alimento Altamente Apetecible (HPF) fue preparado mezclando:

a) Crema de chocolate Nutella Ferrero (5,33 kcal/g; 56%, 31% y 7%, en hidratos de carbono, grasas y proteínas, respectivamente): 52 %

- 5 b) gránulos molidos de alimento 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italia: 33 %
c) agua: 15 %

Diseño Experimental:

10 Se agruparon las ratas según el peso en uno de dos grupos de modo que no hubo diferencia significativa en el peso corporal promedio entre los grupos:

Grupo 1: no restringido y no expuesto a estrés (NR + NS): N = 9

Group 2: restringido y expuesto a estrés (R + S): N = 108

15 Una vez asignadas a uno de estos grupos, las ratas permanecieron en ese grupo durante todo el estudio. Las ratas expuestas a estrés fueron aclimatadas en diferentes ambientes que el grupo no expuesto a estrés.

Las ratas fueron expuestas a 3 ciclos consecutivos de 8 días seguidos por el ensayo final en el día 25:

20 a) el grupo control (NR + NS) tuvo alimento *ad libitum* durante 4 días, en los días 5-6 recibió alimento + HPF durante 2 h; en los días 7-8 recibió alimento *ad libitum*; en el día 25 no fue expuesto a estrés;

b) el segundo grupo (R + S) tuvo alimento restringido al 66% de la ingesta normal durante 4 días, se le ofreció alimento y HPF (2 h) en los días 5-6 y solamente alimento en los días 7-8; en el día 25 no fue expuesto a estrés.

25 El ciclo de 8 días fue repetido tres veces, pero en el tercer ciclo los animales no tuvieron acceso a HPF.

Para el último día de re-alimentación, el peso corporal y la ingesta de alimento de las ratas restringidas no fueron estadísticamente diferentes de aquellos de ratas no restringidas; lo que evita el posible efecto de confusión de hambre o déficit de energía.

30 Los pesos corporales y la ingesta de alimento fueron registrados diariamente. La ingesta de alimento es expresada como kilocalorías promedio por kilogramo ingerido $\pm$ SEM.

En el día del ensayo (día 25) los animales fueron divididos en los siguientes grupos como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2

No. de Animales	Procedimiento	Tratamiento
8	NR NS	Vehículo

9	R S	Vehículo
9	R S	H0816 3 mg/kg
9	R S	H0816 30 mg/kg
9	R S	H0860 3 mg/kg
9	R S	H0860 30 mg/kg
9	R S	H0847 3 mg/kg
9	R S	H0847 30 mg/kg
9	R S	H0900 3 mg/kg
9	R S	H0900 30 mg/kg
9	R S	Topiramato 60 mg/kg

5

Ha sido informado por los Solicitantes de la presente (Micioni Di B *et al.* 2010) que en la fase estro del ciclo ovárico, las ratas hembra no exhiben atracones alimentarios (BE, del inglés *binge eating*) en el modelo adoptado; mientras que en todas las otras tres fases del ciclo ovárico exhiben BE sin diferencias significativas en intensidad. Por lo tanto, inmediatamente después del ensayo en el día 25, se recolectaron frotis vaginales y se analizaron bajo microscopio para evaluar la fase ovárica, y los datos de las ratas en la fase estro no fueron incluidos en el análisis estadístico. Los frotis vaginales fueron analizados por un experimentador con experiencia ciego a las condiciones del tratamiento.

15 El Procedimiento de Estrés:

Durante 15 min, el recipiente (taza de café de loza) que contiene HPF es colocado fuera de la jaula; el asa del recipiente es enganchada a la pared de alambre superior de la jaula en la parte hueca, donde por lo general se ofrecen gránulos de comida. En estas condiciones, el animal es capaz de ver la taza en la cual recibió HPF en los días 5, 6, 13, y 14 de los primeros dos ciclos, es capaz de ver en parte el HPF en sí, y es capaz de olerlo. En este período de 15 minutos, la rata se empeña en movimientos repetidos de las patas anteriores, la cabeza y el tronco intentando obtener el HPF, pero no es capaz de alcanzarlo. Las ratas sufren el procedimiento de estrés entre 10.00 y 12.00 am. Después de 15 min, la taza es colocada dentro de la jaula de las ratas en el grupo de estrés (R + S), de modo que el HPF se hace accesible a las ratas.

5 Preparación del Compuesto:

Se pesaron con precisión 100 mg de cada compuesto (H0816, H0860, H0847 y H0900) y se suspendieron en 13,33 ml de solución al 0,5% de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lote 120M0216V). La solución de dosis más baja fue preparada diluyendo 30 mg/ml de suspensión con 0,5% de solución de CMC. Las suspensiones fueron frescas, preparadas en el día del ensayo. El vehículo estaba formado por una solución de 0,5% de sal sódica de carboximetilcelulosa y fue preparado disolviendo 1 g de CMC en 200 ml de agua destilada. Se pesaron con precisión 180 mg de Topiramato y se suspendieron en 12 ml de solución al 0,5% de CMC. Los compuestos (vehículo y principios activos) fueron administrados mediante alimentación forzada en un volumen de 4 ml/kg de peso corporal una hora antes del acceso al HPF.

Análisis de Datos:

Todos los datos fueron expresados como el promedio $\pm$ SEM y cada valor refleja el número promedio de animales por grupo como se describe en las leyendas. Para la evaluación de los datos, se utilizó análisis de varianza (ANOVA) seguido por el ensayo *post-hoc* (de Bonferroni) cuando era apropiado. La significación estadística fue establecida en $p < 0,05$. El programa utilizado para los gráficos fue Origin 7.0. El programa para el análisis estadístico fue SYSTAT 13.0.

25 Modelo de Atracón Alimentario:

El ANOVA reveló una diferencia altamente significativa en las 2 horas de ingesta de HPF en los 2 grupos de ratas luego de la administración de vehículo [$F(1,12) = 18,9$; $p < 0,01$]. Como se muestra en la Figura 1, luego de la administración del vehículo la ingesta de HPF en el grupo R + S fue marcadamente mayor que en el grupo control (NR + NS). La ingesta de HPF de las ratas del grupo R + S fue muy pronunciada en los primeros 15 min de acceso al HPF; estos animales nunca se involucraron en comportamientos de competencia, sino que continuamente permanecieron sobre la taza que contenía HPF y enfocaron su atención en la ingesta. La ingesta acumulada de HPF en el grupo R + S fue significativamente superior que en los controles hasta 120 min después del acceso al HPF.

35

Efecto del Topiramato en el Atracón Alimentario:

El ANOVA reveló una diferencia significativa en la ingesta en las 2 horas de ingesta de HPF en las ratas R + S tratadas con Topiramato a la dosis de 60 mg/kg [$F(1,11) = 16,2$; p

5 < 0,01]. Como se muestra en la Figura 2, las comparaciones *post-hoc* revelaron que el efecto del Topiramato fue estadísticamente significativo en todos los puntos de tiempo del período completo en el cual se exhibió BE.

Efecto del H0816 en el Atracón Alimentario:

10 El ANOVA reveló una diferencia significativa en las 2 horas de ingesta de HPF en las ratas R + S tratadas con H0816 a las dosis de 3 y 30 mg/kg [$F(2,19) = 3,9$; $p < 0,5$]. Como se muestra en la Figura 3, las comparaciones *post-hoc* revelaron que el efecto de H0816 (30 mg/kg) fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$) al punto de tiempo de 15 min. El tratamiento con H0816 (ambas dosis) no afectó el comportamiento general de los animales
15 durante el ensayo de 2 horas.

Efecto del H0860 en el Atracón Alimentario:

Como se muestra en la Figura 4, H0860 a las dosis de 3 y 30 mg/kg no afectó la ingesta de HPF en el grupo R + S [$F(2,19) = 0,6$; $p > 0,05$].

20

Efecto del H0847 en el Atracón Alimentario:

El ANOVA reveló una diferencia significativa en las 2 horas de ingesta de HPF en las ratas R + S tratadas con H0847 a las dosis de 3 y 30 mg/kg [$F(2,19) = 8,7$; $p < 0,01$]. Como se muestra en la Figura 5, las comparaciones *post-hoc* revelaron que el efecto de H0847 (3
25 mg/kg) fue estadísticamente significativo a 15, 30 y 60 min después del acceso a HPF. A la dosis de 30 mg/kg, H0847 redujo significativamente ($p < 0,01$) la ingesta de HPF en todo momento para el período completo en el cual se exhibió BE. Dos animales tratados con H0847 (3 mg/kg) y un animal tratado con la dosis de 30 mg/kg mostraron una leve sedación durante el ensayo de 2 horas.

30

Efecto del H0900 en el Atracón Alimentario:

El ANOVA reveló una diferencia significativa en las 2 horas de ingesta de HPF en las ratas R + S tratadas con H0900 a las dosis de 3 y 30 mg/kg [$F(2,18) = 12,2$; $p < 0,01$]. Como
35 se muestra en la Figura 6, las comparaciones *post-hoc* revelaron que el efecto de H0900 (30 mg/kg) fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$) en todo momento del período completo en el cual se exhibió BE.

- 5 El tratamiento con H0900 (ambas dosis) no afectó el comportamiento general durante el ensayo de 2 horas.

Efecto de Topiramato, H0816, H0860, H0847, H0900 y Vehículo sobre las 2 h de Ingesta de Alimento Durante el Ensayo de Atracón Alimentario:

10 El análisis estadístico indicó que la administración aguda de Topiramato [$F(1,11) = 0,9$; $p > 0,05$] o H0816 [$F(2,19) = 0,3$; $p > 0,05$] o H0900 [$F(2,18) = 2,2$; $p > 0,05$] no modificó la ingesta de alimento en 2 horas. Como se muestra en la Figura 7 A, la administración breve de H0860 [$F(2,19) = 22,9$; $p < 0,01$] y H0847 [$F(2,19) = 3,9$; $p < 0,05$] aumentaron significativamente la ingesta de alimento en 2 horas.

15 El análisis estadístico indicó que la administración aguda de Topiramato [$F(1,11) = 0,00$; $p > 0,05$] o H0816 [$F(2,19) = 1,2$; $p > 0,05$] o H0900 [$F(2,18) = 2,7$; $p > 0,05$] no modificó la ingesta de alimento en 2 horas.

Como se muestra en la Figura 7, la administración aguda de H0860 [$F(2,19) = 14,2$; $p < 0,01$] y H0847 [$F(2,19) = 24,3$; $p < 0,01$] aumentó significativamente la ingesta de alimento en 24 horas.

Efecto de H0816 en el Atracón Alimentario (Segundo ensayo):

Para confirmar el efecto de H0816 en el BE, se llevó a cabo un segundo ensayo después de 10 días. De los 117 animales utilizados en este estudio, 53 (las mismas 8 ratas NR+NS y 45 ratas R+S) fueron utilizados para el segundo ensayo. Después de un día libre al final del primer ensayo, estos grupos de ratas recibieron un ciclo adicional de 8 días: el grupo NR +NS tuvo 8 días de alimento *ad libitum*, mientras el grupo R + S tuvo restricción de alimento de 4 días al 66% de la ingesta normal, seguido de 4 días de alimento *ad libitum*. En este ciclo adicional, ningún grupo tuvo acceso a HPF. El siguiente día, el grupo R + S fue expuesto a estrés, mientras el grupo NR +NS no lo fue. En este día, se administraron H0816 (3, 10 y 30 mg/kg) y topiramato (60 mg/kg) o vehículo mediante alimentación forzada 1 hora antes del acceso a HPF.

El ANOVA reveló una diferencia altamente significativa en las 2 horas de ingesta de HPF en los 2 grupos de ratas luego de la administración del vehículo [$F(1,12) = 28,1$; $p < 0,01$]. La ingesta acumulada de HPF en el grupo R + S fue significativamente mayor que en los controles hasta 120 min después del acceso al mismo (datos no mostrados).

El análisis estadístico mostró una diferencia significativa en las 2 horas de ingesta de HPF en las ratas R + S tratadas con Topiramato a la dosis de 60 mg/kg [$F(1,12) = 47,1$; $p < 0,01$]. Las

5 comparaciones *post-hoc* revelaron que el efecto del Topiramato fue estadísticamente significativo en todo momento, para el período completo en el cual se exhibió BE (datos no mostrados).

El ANOVA reveló una diferencia significativa en las 2 horas de ingesta de HPF en las ratas R + S tratadas con H0816 a la dosis de 3, 10 y 30 mg/kg [$F(3,25) = 3,3$; $p < 0,05$].
10 Como se muestra en la Figura 8, las comparaciones *post-hoc* revelaron que el efecto del H0816 (10 mg/kg) fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en el punto de tiempo de 15 min y la dosis de 30 mg/kg bloqueó completamente ($p < 0,01$) el episodio de BE a los 15 min. El tratamiento con H0816 (ambas dosis) no afectó el comportamiento general de los animales durante el ensayo de 2 horas. El análisis estadístico indicó que la administración
15 aguda de Topiramato [$F(1,12) = 2,3$; $p > 0,05$] o H0816 [$F(3,25) = 0,2$; $p > 0,05$] no modificó la ingesta de alimento en 2 horas y 24 horas ([$F(1,12) = 0,03$; $p > 0,05$]; [$F(3,25) = 0,5$; $p > 0,05$]) (datos no mostrados).

El Topiramato incluido en el diseño experimental como control positivo, impidió completamente el episodio de BE a la dosis de 60 mg/kg. En el mismo experimento, H0900,
20 H0816, y H0847 redujeron significativamente el comportamiento de BE en el grupo R + S, después de administración aguda, confirmando el potencial terapéutico del antagonismo selectivo de GHS-R1a en comedores compulsivos.

En un segundo experimento, H0816 confirmó, de un modo dosis-dependiente, su efecto inhibitorio selectivo sobre el BE, sin efecto sobre la alimentación fisiológica.
25 Sorprendentemente, H0847 y H0860 aumentaron significativamente la ingesta de alimento en 2 horas y en 24 horas en los mismos animales, sugiriendo un perfil poco claro como antagonista de GHS-R1a.

Ejemplo D

30 **Caracterización del Efecto de los Compuestos de Fórmula (I) sobre la Autoadministración de Etanol Operativa en ratas Marchigian Sardinian que Prefieren Alcohol (msP)**

En este experimento ratas msP (N=24) fueron entrenadas para autoadministrarse una solución de etanol 10% (v/v) en sesiones diarias de 30 minutos bajo una relación fija de 1
35 programa de refuerzo en el cual ante cada respuesta se suministró 0,1 ml de fluidos. El entrenamiento continuó hasta lograr una línea de base de respuesta a alcohol. En este punto, antes del comienzo de los tratamientos, las ratas fueron entrenadas en procedimientos de administración compulsiva durante tres días consecutivos (fase de pre-tratamiento) durante

5 los cuales ellas recibieron vehículo de droga. En este punto los animales fueron ensayados en cuanto al efecto de la autoadministración de antagonistas de ghrelina en etanol al 10% (v/v). Utilizando un diseño de Cuadrado Latino dentro de sujeto (within-subject Latin square design), el primer grupo de ratas msP (N=12) fue sometido a ensayo en cuanto al efecto de H0847 (0,0, 1,0 y 3,0 mg/kg), mientras que el segundo (N=12) fue tratado con H0816 (0,0, 10 3,0 y 10,0 mg/kg).

Una vez terminado el experimento, los animales fueron dejados en sus jaulas durante varios días, a fin de eliminar las drogas. A continuación, las mismas ratas fueron empleadas para ensayar los compuestos antagonistas de ghrelina restantes. H0900 (0,0, 3,0 y 30,0 mg/kg) y H0860 (0,0, 3,0 y 30,0 mg/kg).

15 Una vez alcanzada una línea de base estable de autoadministración, comenzaron los tratamientos de acuerdo a los mismos procedimientos experimentales descriptos para las drogas ensayadas previamente.

Todas las drogas (o vehículos) fueron administradas en forma oral 1 hora antes del comienzo de la sesión operativa. Las respuestas a la palanca activaron el mecanismo de 20 entrega pero no resultaron en el suministro de alcohol.

Animales y Alojamiento:

Se utilizaron (N=24) ratas macho Marchigian Sardinian que prefieren alcohol (msP) genéticamente seleccionadas. En el momento de los experimentos su peso corporal estaba en 25 el rango de entre 350 y 400 g. Se alojaron de a 4 por jaula en un ambiente con un ciclo inverso 12:12 h luz/oscuridad (luz apagada a 9:30 a.m.), temperatura de 20-22°C y humedad de 45-55%. Se ofreció a las ratas libre acceso a agua de grifo y gránulos de alimento (4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italia). Todos los procedimientos fueron conducidos de acuerdo con las Directivas para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Consejo de 30 la Comunidad Europea y la Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

Preparación de los Compuestos:

Se pesaron con precisión 75 mg de cada uno de H0900 y H0860 y se suspendieron en 35 10 ml de solución al 0,5% de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lote 120M0216V). La solución de dosis más baja fue preparada mediante dilución de una suspensión de 30 mg/ml con solución al 0,5% de CMC.

5 Se pesaron con precisión 37,5 mg de H0816 y se suspendieron en 15 ml de 0,5% de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lote 120M0216V). La solución de dosis más baja fue preparada mediante dilución de una suspensión de mg/ml con solución al 0,5% de CMC.

10 Se pesaron con precisión 11,25 mg de H0847 y se suspendieron en 15 ml de 0,5% de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lote 120M0216V). La solución de dosis más baja fue preparada mediante dilución de una suspensión de mg/ml con solución al 0,5% de CMC.

15 Las suspensiones fueron preparadas frescas en el día del ensayo. El vehículo estaba compuesto por una solución de 0,5% de sal sódica de carboximetilcelulosa y fue preparado disolviendo 1g de CMC en 200 ml de agua destilada. El vehículo y las drogas fueron administrados mediante alimentación forzada en un volumen de 4 ml/kg de peso corporal 1 hora antes del acceso a la solución al 10% de alcohol. La solución al 10% (v/v) de etanol fue preparada cada dos días mediante dilución de solución de etanol 95% (v/v) (F.L. CARSETTI s.n.c - CAMERINO) en agua potable.

Equipo:

20 Las estaciones de autoadministración consistieron en cámaras de condicionamiento operativo (Med Associate, Inc) encerradas dentro de cubículos de sonido atenuado, ambientalmente ventiladas. Cada cámara fue equipada con un reservorio para beber (volumen:capacidad: 0,2) posicionado 4 cm por encima del piso de rejilla en el centro del panel delantero de la cámara, dos palancas retráctiles ubicadas a 3 cm (una a la derecha y la otra a la izquierda) del receptáculo de bebida y una luz de referencia ubicada 6 cm por encima de la palanca. Una bomba de infusión se activaba en respuesta a la palanca de la derecha o palanca activa, mientras que las respuestas en la palanca de la izquierda o inactiva se registraron pero no conducían a la activación de la bomba. La activación de la bomba dio por resultado un suministro de 0,1 ml de fluido. Si se programaba un tiempo de descanso, las presiones de la palanca durante este período se contabilizaron pero no condujeron a infusiones adicionales. Una computadora IBM compatible controlaba la entrega de fluidos (activación de la bomba de jeringa), presentación de estímulo visual y registro de datos de comportamiento.

Procedimientos Experimentales:

5 Utilizando cámaras operativas de autoadministración (Med Associates), se entrenaron
ratas msP para presionar una palanca para obtener alcohol 10% (v/v) hasta lograr una línea de
base estable de respuesta. Se llevaron a cabo 16 sesiones de entrenamiento de
autoadministración para entrenar los animales. Las sesiones operativas duraron 30 minutos y
fueron conducidas una vez por día durante la fase de oscuridad del ciclo de luz y oscuridad.
10 Se monitorearon las respuestas de las palancas activa e inactiva (control).

Después que se estableció la línea de base estable de alcohol autoadministrado, se
suministró a las ratas msP el vehículo o los compuestos de la invención a dos dosis diferentes
utilizando un diseño *intra* sujetos (within subject design). Se monitorearon las respuestas de
palancas activa e inactiva: se inyectaron las drogas antes del comienzo de la sesión de
15 autoadministración, de acuerdo a la indicación.

El programa de refuerzo fue FR1-LITO (Proporción Fija 1 – interrupción de luz, del
inglés: Fixed Ratio - 1 Light Time Out). Durante los 5 segundos de interrupción de luz (a
continuación del refuerzo RR) se encendió una luz ambiente. Los ensayos fueron conducidos
de acuerdo a un diseño *intra* sujetos donde el tratamiento con droga (dosis) fue tratado como
20 factores repetidos. El número total de respuestas de palanca activa e inactiva fue sometido a
evaluación estadística. El ensayo de drogas fue llevado a cabo cada cuatro días. Durante 2
días antes de cada ensayo de drogas, las ratas no fueron sometidas a sesiones de
autoadministración de alcohol.

25 **Análisis Estadístico:**

Se analizaron los datos mediante ANOVA de un factor (tratamiento) para mediciones
repetidas. El análisis de varianza fue seguido por el ensayo de Newman–Keuls cuando fue
apropiado. La significación estadística fue establecida en $p < 0,05$.

Como se muestra en la Figura 9, H0847 no tuvo efecto en la respuesta operativa por
30 alcohol [$F(2,11) = 0,53$; $p > 0,05$]. Las respuestas a la palanca inactiva de control no fueron
modificadas [$F(2,11) = 0,53$; $p > 0,05$].

Como se muestra en la Figura 10, H0860 redujo significativamente la respuesta
operativa para alcohol [$F(2,11) = 4,19$; $p < 0,05$]. El análisis *post hoc* reveló una reducción
significativa de la autoadministración de alcohol luego del tratamiento con la dosis más alta
35 (30 mg/kg) ($*p < 0,05$). Las respuestas en la palanca control inactiva no fueron modificadas
[$F(2,11) = 0,15$; $p > 0,05$].

5 Como se muestra en la Figura 11, H0816 no tuvo efecto en la respuesta operativa para alcohol [$F(2,11) = 0,75$; $p > 0,05$]. Las respuestas en la palanca control inactiva no fueron modificadas [$F(2,11) = 0,30$; $p > 0,05$].

 Como se muestra en la Figura 12, H0900 redujo significativamente la respuesta operativa para alcohol [$F(2,11) = 8,62$; $p < 0,01$]. El análisis *post hoc* reveló una reducción
10 significativa de la autoadministración de alcohol a continuación de tratamiento tanto con 3 mg/kg (* $p < 0,05$) como 30 mg/kg (** $p < 0,01$). Las respuestas en la palanca control inactiva no fueron modificadas [$F(2,11) = 1,03$; $p > 0,05$].

 En síntesis, los datos muestran que, en ratas msP, la administración aguda oral de ambos H0900 y H0860 indujo una disminución estadísticamente significativa en la
15 autoadministración de etanol. Para H0900, el efecto fue visto para ambas dosis ensayadas (3 y 30 mg/kg). Para H0860, solamente la dosis más elevada (30 mg/kg) redujo la autoadministración de etanol. Por el contrario, en las mismas condiciones experimentales, H0847 (1 o 3 mg/kg) y H0816 (3 o 10 mg/kg) no tuvieron efecto sobre las respuestas a etanol.

20