



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 968**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 211/28 (2006.01)

C07K 5/078 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 211/34 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02750299 .6**

86 Fecha de presentación : **25.07.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1416933**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2004**

54 Título: **Piperidinas sustituidas como moduladores del receptor de melanocortina.**

30 Prioridad: **25.07.2001 US 307733 P**
24.07.2002 US 205649

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Amgen, Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es: **Fotsch, Christopher, H.;**
Croghan, Michael;
Doherty, Elizabeth, M.;
Kelly, Michael, G.;
Norman, Mark, H.;
Smith, Duncan, M.;
Tamayo, Nuria;
Xi, Ning y
Xu, Shimin

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Piperidinas sustituidas como moduladores del receptor de melanocortina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a los campos de la química médica y, más específicamente, a nuevos compuestos y su uso como agentes antiobesidad.

10 **Antecedentes de la invención**

La obesidad, definida como un exceso de grasa corporal relativa a masa corporal magra, contribuye a y complica otras enfermedades. Por ejemplo, la obesidad aumenta sustancialmente el riesgo de morbilidad de hipertensión, dislipidemia, diabetes de tipo 2, arteriopatía coronaria, ictus, colestasiopatía, osteoartritis, apnea del sueño y problemas respiratorios, así como cánceres de endometrio, mama, próstata y colon. Como causa principal de muerte prevenible en los Estados Unidos hoy en día, la obesidad representa un reto principal de salud pública.

El sobrepeso se define hoy como un índice de masa corporal (IMC) de 25-29.9 kg/m², y la obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m². Más del 60% de la población adulta de los Estados Unidos y Australia tienen sobre peso (IMC de 25-29.9 kg/m²) o son obesos (IMC ≥ 30 kg/m²). Más del 20% de los adultos están en esta última categoría.

La causa de la obesidad es bastante compleja y no simplemente el resultado de comer demasiado de forma voluntaria. Es más, la composición corporal diferencial observada entre sujetos obesos y normales es el resultado de diferencias tanto en el metabolismo como en interacciones neurológicas/metabólicas.

El propósito de la pérdida de peso y el mantenimiento de peso es reducir los riesgos para la salud. Si se recupera peso, aumentan los riesgos para la salud. La mayoría de los pacientes que pierde peso lo recupera, de modo que el reto para el paciente y el médico es mantener la pérdida de peso. Debido a la tendencia a recuperar peso después de la pérdida de peso, el uso de medicación a largo plazo para ayudar en el tratamiento de la obesidad puede estar indicado para pacientes seleccionados cuidadosamente.

Las drogas utilizadas para promover la pérdida de peso son tradicionalmente anorexígenos o supresores del apetito. Se han desarrollado tres clases de drogas anorexígenas, que afectan todas ellas a los neurotransmisores en el cerebro. Se pueden designar como sigue: (1) aquellas que afectan a las catecolaminas, tal como dopamina y norepinefrina; (2) aquellas que afectan a la serotonina; y (3) aquellas que afectan a más de un neurotransmisor. Estas drogas funcionan aumentando la secreción de dopamina, norepinefrina, o serotonina en el espacio sináptico neural, inhibiendo la reabsorción de estos neurotransmisores en la neurona, o mediante una combinación de ambos mecanismos. La sibutramina inhibe la reabsorción de norepinefrina y serotonina. El orlistat no es un supresor del apetito y tiene un mecanismo de acción diferente; bloquea alrededor de un tercio de la absorción de grasa.

Las drogas para perder peso aprobadas por la FDA para uso a largo plazo puede ser útiles como un accesorio a la dieta y la actividad física para pacientes con un IMC >27 que también tienen factores de riesgo o enfermedades acompañantes relacionados con la obesidad. El pensamiento sobre la terapia de drogas ha sufrido cambios radicales durante los últimos años pasados.

La familia del receptor de la melanocortina ha sido de interés reciente como una diana. El término melanocortina ("MC") define una familia de hormonas peptídicas que regulan diversas funciones fisiológicas a través de receptores transmembrana acoplados a proteínas G. Las melanocortinas incluyen hormonas estimuladoras de melanocitos (MSH) tal como α -MSH, β -MSH y γ -MSH, así como la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Los receptores de melanocortina (MR) ("MCRs") son un grupo de proteínas de la superficie celular que median diferentes efectos fisiológicos, entre otros la función de la glándula suprarrenal, la producción de cortisol y aldosterona, control del crecimiento de melanocitos y producción de pigmentos, termorregulación, inmunomodulación y analgesia. En los últimos años, se han identificado cinco subtipos diferentes de receptores de melanocortina. Los cinco receptores de MC, denominados MCR1, MCR2, MCR3, MCR4 y MCR5, se acoplan todos de una manera estimuladora al AMPc. MCR1, MCR3, MCR4 y MCR5 constituyen subtipos de receptores de MSH. Los MCRs estimulan la adenilato ciclasa para generar AMPc.

El receptor de MC1 está presente en los melanocitos y melanoma y está implicado en la pigmentación de la piel. El receptor MCR2 es el receptor de ACTH y está presente predominantemente en la glándula suprarrenal. MCR2 juega un papel en la esteroidogénesis adrenal. El ARNm para el receptor MCR3 se ha encontrado en cerebro, así como en los tejidos de la placenta e intestino. El receptor MCR4 se ha encontrado fundamentalmente en el cerebro. El receptor MCR5 se expresa en el cerebro, así como en varios tejidos periféricos y se ha implicado en la función de la glándula exocrina.

Los péptidos de melanocortina también median algunos otros efectos fisiológicos. Se ha descrito que afectan la motivación, aprendizaje, memoria, comportamiento, inflamación, temperatura corporal, percepción del dolor, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, tono vascular, natriuresis, flujo sanguíneo cerebral, crecimiento y reparación de nervios, desarrollo placentario, síntesis y liberación de aldosterona, liberación de tiroxina, espermatogénesis, peso de

ovarios, secreción de prolactina y FSH, hemorragia uterina en mujeres, secreción de sebo y feromonas, actividad sexual, erección del pene, niveles sanguíneos de glucosa, crecimiento fetal intrauterino, comportamiento motivado por alimento, así como otros sucesos relacionados con el parto.

Recientemente, se ha mostrado que MCR4 el receptor de MC funciona en la regulación del peso corporal e ingesta de alimentos. Los primeros estudios en ratones que expresaban agouti ectópicamente, que es un antagonista de MCR4, produjeron ratones obesos. Trabajos posteriores han mostrado que los antagonistas de MCR3 y MCR4 estimulaban la ingesta de alimentos y que los ratones deficientes en MCR4 son obesos. Los péptidos agonistas sintéticos de MC4 que mimetizan las melanocortinas y se unen a MCR4 inyectados en el cerebro, producen la eliminación de la alimentación en ratones normales y mutantes obesos. La interrupción dirigida de MCR4 produce que los ratones desarrollen un inicio de la obesidad en la madurez asociada con hiperfagia, hiperinsulinemia e hiperglucemia (Huszar *et al.*, *supra*). La estimulación del receptor MC4 mediante un ligando endógeno, α -MSH, produce una señal de saciedad y puede ser el mediador posterior de la vía de señalización de la leptina. Estos resultados indican que el receptor de MC en cerebro MCR-4 funciona regulando la ingesta de alimentos y es una diana prometedora en el tratamiento de la obesidad. Se cree que proporcionando agonistas potentes del receptor MC-4, se puede suprimir el apetito y se pueden alcanzar beneficios de pérdida de peso. Ver J. Wikberg, Eur. J. Pharm., 375, 295-310 (1999).

Melanotan II (MTII) es un péptido superagonista de α -MSH para MCR4 (M. Hadley *et al.*, Discovery and Development of Novel Melanogenic Drugs, Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Studies, Borchardt *et al.*, ed., Plenum Press, Nueva York, 1998). También se han estudiado otros péptidos α -MSH lineales y cíclicos. Ver, por ejemplo, C. Haskell-Luevano *et al.*, J. Med. Chem., 40, 2133-39 (1997); H. Schiöth *et al.*, Brit. J. Pharmacol., 124, 75-82 (1998); H. Schiöth *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 349, 359-66 (1998); M. Hadley *et al.*, Pigment Cell Res., 9, 213-34 (1996); M. Bednarek *et al.*, Peptides, 20, 401-09 (1999); y las patentes de EE.UU. Nos. 6054556, 6051555 y 5576290.

WO98/11128, publicada el 19 de marzo de 1998, describe derivados de fenilalanina.

WO00/78317, publicada el 28 de diciembre de 2000, describe derivados de piperidina como antagonistas del receptor de integrina. EP1086947, publicada el 29 de agosto de 2000, describe compuestos de piperidina como agonistas y antagonistas para el receptor de SST. WO00/35874, publicada el 22 de junio de 2000, describe compuestos de arilpiperidina como intermediarios para la preparación de agonistas y antagonistas de 5HT1A. WO00/35875, publicada el 22 de junio de 2000, describe compuestos de arilpiperidina como intermediarios para la preparación de agonistas y antagonistas de 5HT1A. WO00/25786, publicada el 11 de mayo de 2000, describe piperidinas sustituidas como inhibidores de canales de potasio. La patente de EE.UU. No. 5518735, publicada el 21 de mayo de 1996, describe derivados de fenilalanina que previenen la coagulación o trombosis. WO97/19908, publicada el 5 de junio de 1997, describe derivados de fenilalanina como fungicidas. WO97/49673, publicada el 31 de diciembre de 1997, describe derivados de fenilalanina como inhibidores de trombina.

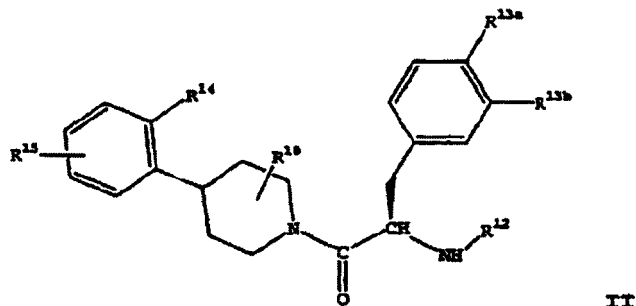
WO95/34311, publicada el 21 de diciembre de 1995, describe compuestos de piperazina sustituidos con agentes liberadores de la hormona del crecimiento. La patente de EE.UU. No. 5681954, publicada el 28 de octubre de 1997, describe piperazinas sustituidas como inhibidores de calmodulina. WO97/03060, publicada el 30 de enero de 1997, describe derivados de piperazina como inhibidores de cisteína-proteasa. La patente de EE.UU. No. 6057290, publicada el 2 de mayo de 2000, describe derivados de piperazina como inhibidores de cisteína-proteasa. WO97/19919, publicada el 5 de junio de 1997, describe sulfonamidas que tienen actividad anti-trombina. La patente de EE.UU. No. 5244895, publicada el 14 de septiembre de 1993, describe derivados de piperazina como agentes anti-úlcera. EP 513691, publicada el 31 de julio de 1996, describe derivados de piperazina como agentes anti-úlcera. La patente de EE.UU. No. 5244895, publicada el 14 de septiembre de 1993, describe sulfonamidas que tienen actividad de relajación del músculo liso. WO94/05693, publicada el 17 marzo de 1994, describe derivados piperazinil-fenilalanina como agonistas de taquiquinina. J. Sturzebecher *et al.*, J. Enzyme Inhib., 9, 87-99 (1995), describe derivados de piperazinil-fenilalanina como inhibidores de trombina. M. Böhm *et al.*, J. Med. Chem., 42, 458-77 (1999), describe derivados de piperazinil-fenilalanina como inhibidores de trombina. J. Sturzebecher *et al.*, J. Med. Chem., 40, 3091-99 (1997), describe derivados de piperazinil-fenilalanina como inhibidores de trombina. H. Sakamoto, *et al.*, Pept. Chem., 27, 375-8 (1989), describe derivados de piperazinil-fenilalanina como inhibidores de quimioproteína. H. Sakamoto, *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., 64, 2519-23 (1991), describe derivados de piperazinil-fenilalanina como inhibidores de quimioproteína. G. Wagner, *et al.*, Pharmazie, 36, 597-603 (1981), describe derivados de piperazinil-fenilalanina como inhibidores de serina proteasa. E. J. Jacobsen *et al.*, J. Med. Chem., 42, 1525-36 (1999) describe tiazolil ureas como inhibidores de estromelina. WO97/40031, publicada el 30 de octubre de 1997, describe tiazolil ureas como inhibidores de metaloproteasas.

WO01/10842, publicada el 15 de febrero de 2001, describe compuestos que se unen al receptor de melanocortina. WO99/64002, publicada el 16 de diciembre de 1999, describe espiropiperidinas como agonistas del receptor de melanocortina. WO00/74679, publicada el 14 de diciembre de 2000, describe compuestos de piperidina como agonistas del receptor de melanocortina.

Sin embargo, los compuestos de la presente invención no se han descrito como inhibidores de los MCRs tal como para el tratamiento de la obesidad.

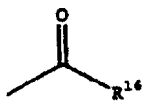
Descripción de la invención

Una clase de compuestos útiles en el tratamiento de la obesidad se define mediante la Fórmula II



en donde R^{10} se selecciona de H, cloro o flúor; o en donde R^{10} es un puente alquileo de C_{1-4} ;

en donde R^{12} se selecciona de fenil-alquilenilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros



opcionalmente sustituido y R^{16} ; siempre que el heterociclo opcionalmente sustituido no esté sustituido con nitro;

en donde R^{13a} y R^{13b} se seleccionan independientemente de H, flúor, yodo, bromo, cloro, alquilo de C_{1-2} , haloalquilo de C_{1-2} , fenilo, y alcoxi de C_{1-2} ; o en donde R^{13a} y R^{13b} juntos forman un puente alquilenilo de C_{1-4} ;

en donde R^{14} se selecciona de $R^{19}R^{20}N-$, $R^{19}R^{20}N$ -alquilo de C_{1-4} , $(R^{21}R^{22}N-)(O=)C-$, haloalquilo de C_{1-4} , hidroalquilo de C_{2-4} , heterociciloxi-alquilo de C_{1-4} , ariloxi-alquilo de C_{1-4} y alcoxycarbonilo de C_{1-4} ;

en donde R^{15} se selecciona de H, haloalquilo de C_{1-2} , alquilo de C_{1-4} , halo, $-OR^{17}$, y $-N(R^{17})_2$;

en donde R^{16} se selecciona de

- a) heterociclilo saturado de 4-6 miembros
- b) heterociclilo parcialmente insaturado de 10 miembros
- c) heteroarilo de 5-10 miembros
- d) aminoalquilo de C_{1-4} ,
- e) aminoalquilamino de C_{1-4} ,
- f) alquilamino de C_{1-4} -alquilamino de C_{1-4} ,
- g) alquilamino de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} ,
- h) arilamino-alquilo de C_{1-4} ,
- i) arilo-alquilamino de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} ,
- j) heterociclilo-alquilamino de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} ,
- k) arilo, siempre que si el arilo está sustituido en 2, está sustituido en 2 con amino o cloro,
- l) alquilo de C_{1-4} ,
- m) aralquilo

- n) heterociclilo-alquilo de C_{1-4} , siempre que R^{16} no sea 3-metilindol-1-iletilo,
- o) cicloalquilo de C_{5-6} ,
- 5 p) aminoalcoxi de C_{1-4} ,
- q) heterociclilo-alcoxi de C_{1-4} ,
- 10 r) N-(heterociclilo-alquilo de C_{1-4})amino,
- s) arilo-alquilo de C_{1-4} donde la parte alquilo está sustituida con amino, hidroxilo o alquilamino de C_{1-4} , y
- t) heterociclilo-alquilenilo de C_{1-4} donde la parte alquilenilo está sustituida con amino, hidroxilo, o alquilamino de C_{1-4} ;

15 en donde R^{17} se selecciona de H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

20 en donde R^{19} se selecciona de H, $R^{23}SO_2-$, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, amino-alquilo de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , heteroarilamino-alquilo de C_{1-6} , heteroarilo-alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , arilamino-alquilo de C_{1-6} , arilo-alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , heteroariloxi-alquilo de C_{1-6} , heteroarilo-alquilo de C_{1-6} , ariloxi-alquilo de C_{1-6} , arilo-alquilo de C_{1-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alquilcarbonilo de C_{1-6} , alcocarbonilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilcarbonilo de C_{1-6} , alquilaminocarbonilo de C_{1-6} , arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilcarbonilo de C_{1-6} , heteroarilo-alquilcarbonilo de C_{1-6} y heteroarilcarbonilo;

30 en donde R^{20} se selecciona de H, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, alquilsulfonilo de C_{1-3} , amino-alquilo de C_{1-3} , heterociclilo- $(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

de forma alternativa R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros;

35 en donde R^{21} se selecciona de H, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquiltio de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alquilcarbonilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , amino-alquilo de C_{1-6} , heterociclilo- $(CH_2)_n-$, cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

en donde R^{22} se selecciona de H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, heterociclilo- $(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

40 de forma alternativa R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno de la amida forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

45 en donde R^{23} se selecciona de H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, heterociclilo- $(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

en donde n es 0, 1, 2 ó 3; y

en donde m es 0, 1 ó 2;

50 en donde arilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de haloalquilo de C_{1-2} , alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de $C_{3-6}-(CH_2)_n-$, cloro, flúor, $-OR^{17}$, $-NR^{17}SO_2R^{17}$, $N(R^{17})_2$, ciano, $-COR^{17}$, $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$, nitro, $-SO_2N(R^{17})_2$, $-S(O)_mR^{17}$, y haloalcoxi de C_{1-3} ;

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 Estas y formas de realización adicionales de la presente invención se definen en las reivindicaciones adjuntas, como se interpreta debidamente según la ley.

Indicaciones

60 Los compuestos de la presente invención serían útiles para, pero no están limitados a, la prevención o tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas con la obesidad. Los compuestos de la invención tienen actividad agonista de MCR, incluyendo actividad agonista de MCR4.

65 Los compuestos de la fórmula II son agonistas de MCR y como tales son útiles en el tratamiento, control o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones que responden a la activación de uno o más de los MCRs que incluyen, pero no están limitados a, MCR1, MCR2, MCR3, MCR4 y/o MCR5. Tales enfermedades, trastornos o afecciones

incluyen, pero no están limitados a, obesidad (reduciendo el apetito, aumentando el índice metabólico, reduciendo la ingesta de grasa o reduciendo el ansia de carbohidratos), diabetes mellitus (aumentando la tolerancia a glucosa, disminuyendo la resistencia a insulina), hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, colestasiopatía, apnea del sueño, depresión, ansiedad, compulsión, neurosis, insomnio/trastorno del sueño, toxicomanía, dolor, disfunción sexual masculina y femenina (entre otras impotencia, pérdida de la libido y disfunción eréctil), fiebre, inflamación, inmunomodulación, artritis reumatoide, bronceado de la piel, acné, y otros trastornos de la piel, neuroprotección y aumento cognitivo y de la memoria entre otros el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Otras afecciones que se pueden tratar con los agonistas del receptor de MC de la invención incluyen, pero no están limitadas a, descondicionamiento por desuso; daño en órganos tal como el que ocurre en respuesta al trasplante de órganos o lesión isquémica tal como la que puede suceder después de la reperusión o ictus; reacciones adversas asociadas con la quimioterapia del cáncer; enfermedades tal como aterosclerosis que están mediadas por la acción de radicales libres y óxido nítrico; sepsis endotóxica bacteriana y conmociones relacionadas; síndrome de dificultad respiratoria aguda; y enfermedades autoinmunes u otras patoimmunogénicas o reacciones tal como reacciones alérgicas o anafilaxis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, aterosclerosis de trasplante y disfunciones inmunes mediadas por parásitos tal como la enfermedad de Chagas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de la obesidad o diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II. Los compuestos de la presente invención también son útiles como agonistas de proteínas G.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, entre otros mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Como se utiliza aquí, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Como se utilizan aquí, los términos “regular” o “regulador” significan controlar aumentando, limitando, restringiendo, reprimiendo, modulando o moderando. Tal regulación incluye los efectos pleiotrópicos, redundantes, sinérgicos o antagonistas que suceden debido a la actividad de agentes biológicos tales como citoquinas, que pueden afectar diferentes funciones biológicas directa o indirectamente a través de mecanismos de cascada o biorregulación.

El término “prevención” incluye bien prevenir el inicio de trastornos en conjunto bien retrasar el inicio de un estadio preclínico evidente de trastornos en individuos. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar una enfermedad, tal como un cáncer, por ejemplo. “Profilaxis” es otro término para prevención.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras cuya administración a un paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo, caracterizado por la capacidad de inhibir la angiogénesis.

Como se utiliza aquí, “agonista de MCR4” y “agonista de MCR3” se refiere a un compuesto con afinidad por MCR4 o MCR3, respectivamente, que produce una actividad biológica apreciable en células, tejidos, u organismos que contienen MCR4 o MCR3.

Como se utiliza aquí, “MCR3” y “MCR4” significa los receptores MCR3 y MCR4 conocidos, sus variantes de ajuste, y receptores no descritos. MCR3 se describe en Gantz *et al.*, *supra* (MCR3 humano), Desarnaud *et al.*, *supra* (MCR3 de ratón) y L. Reyfuss *et al.*, Proc. Acad. Sci. USA, 90, 8856-8860 (1993) (MCR3 de rata). Los receptores MCR4 se describen en Gantz *et al.*, *supra* (MCR4 humano), J. D. Alvaro *et al.*, Mol. Pharmacol., 50, 583-91 (1996) (MCR4 de rata) y Takeuchi, S. y Takahashi, S., Gen- Com-Endocrinol., 112(2), 220-31 (1998) (MCR4 de pollo).

La frase “terapéuticamente eficaz” se pretende que califique la cantidad de cada agente, que alcanzará el propósito de mejora en la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de incidencia durante el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas.

“Disfunción eréctil” es un trastorno que implica el fracaso de un mamífero macho para alcanzar la erección, eyaculación, o ambas. Los síntomas de la disfunción eréctil incluyen una incapacidad de alcanzar o mantener una erección, falta de eyaculación, eyaculación precoz, o incapacidad de alcanzar un orgasmo. El término “impotencia” se utiliza a menudo para describir esta afección.

El término “H” indica un átomo de hidrógeno individual. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

Donde se utiliza el término “alquilo”, bien solo bien con otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno hasta alrededor de doce átomos de carbono. Los radicales alquilo más preferidos son radicales “alquilos inferiores” que tienen de uno hasta alrededor de seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Aún más preferidos son los radicales alquilo inferiores que tienen uno o dos átomos de carbono. El término “alquilenilo” abarca puentes de radicales alquilo divalentes tales como metilenilo (-CH₂-) y etilenilo (-CH₂CH₂-).

El término “alquenilo” abarca radicales lineales o ramificados de dos hasta alrededor de doce átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los radicales alquenilo más preferidos son radicales “alqueni-
los inferiores” que tienen de dos hasta alrededor de seis átomos de carbono. Los radicales alqueni-
los inferiores más preferidos son los radicales que tienen de dos hasta alrededor de cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radica-
les alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo, y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y
“alquenilo inferior”, abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente orientaciones “E”
y “Z”.

El término “alquini-” indica radicales lineales o ramificados de dos hasta alrededor de doce átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los radicales alquini-
los inferiores más preferidos son radicales “alquini-
los inferiores” que tienen de dos hasta alrededor de seis átomos de carbono. Los más preferidos son los radicales alquini-
los inferiores que tienen de dos hasta alrededor de cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen
propargilo, butinilo, y similares.

El término “halo” significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo” abarca radicales en donde uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo se sustituye con uno o más radicales halo según se ha definido anteriormente. Específicamente se abarcan los radica-
les monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un
átomo de yodo, bromo, cloro o flúor en el radical. Los radicales y dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más
de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. “Haloalquilo inferior” abarca radicales
que tienen 1-6 átomos de carbono. Aún más preferidos son los radicales haloalquilo inferiores que tienen de uno o
tras átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometi-
lo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluoro-
metilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo” significa radicales alquilo que
tienen todos los átomos de hidrógeno remplazados con átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y
pentafluoroetilo.

El término “hidroxialquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono cualquiera de cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los radicales
hidroxialquilo más preferidos son radicales “hidroxialquilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono
y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo,
hidroxibutilo e hidroxihexilo. Aún más preferidos son los radicales hidroxialquilo inferiores que tienen de uno a tres
átomos de carbono.

El término “alcoxi” abarca radicales lineales o ramificados que contienen un grupo oxi que tiene cada uno partes
alquilo de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales “alcoxi
inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, pro-
poxi, butoxi y *tert*-butoxi. Aún más preferidos son los radicales alcoxi inferiores que tienen de uno a tres átomos de
carbono.

Los radicales alcoxi pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más átomos halo, tal como flúor, cloro o
bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxi”. Aún más preferidos son los radicales haloalcoxi inferiores que tienen
de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi,
trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema carbocíclico aromático que contiene uno o dos
anillos en donde tales anillos pueden estar unidos en una forma fusionada. El término “arilo” abarca radicales aromá-
ticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, e indanilo. El arilo más preferido es fenilo. Dicho grupo
“arilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes tal como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi y
alquilamino inferior.

El término “heterociclilo” abarca radicales en forma de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente
saturados e insaturados, donde los heteroátomos se pueden seleccionar de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye
anillos que contienen partes -O-O-, -O-S- ó -S-S-. Dicho grupo “heterociclilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales
como hidroxilo, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxi inferior, amino y alquilamino
inferior.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miem-
bros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo,

5 piperazinilo]; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo]; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

10 El término “heterociclilo” también incluye grupos heterocíclicos en puente, que tienen 5-8 miembros. Los ejemplos de tales radicales incluyen 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 5-aza-biciclo[2.1.1]hexilo, y similares. Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales “heteroarilos”, incluyen grupos heteromonociclilos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

20 El término también abarca radicales donde los radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo: grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimadazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopirazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]. Los radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales de cinco a diez miembros fusionados o no fusionados. Los ejemplos más preferidos de radicales heteroarilos incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo, y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilos de 5 ó 6 miembros, que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados de tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

35 El término “sulfonilo”, utilizado solo o unido a otros términos tal como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes $\text{-SO}_2\text{-}$.

40 El término “alquilsulfonilo” abarca radicales sulfonilo sustituidos con un radical alquilo. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales “alquilsulfonilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Aún más preferidos son los radicales alquilsulfonilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilsulfonilo inferiores incluyen metilsulfonilo, y etilsulfonilo.

Los términos “sulfamilo”, “aminosulfonilo” y “sulfonamidilo” indican un radical sulfonilo sustituido con un radical amino, ($\text{-SO}_2\text{NH}_2$).

45 El término “alquilaminosulfonilo” incluye “N-alquilaminosulfonilo” donde los radicales sulfonilo están sustituidos con uno o dos radical(es) alquilamino. Los radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son radicales “alquilaminosulfonilo inferiores” que tienen partes alquilo de uno a seis átomos de carbono. Aún más preferidos son los radicales alquilaminosulfonilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferiores incluyen N-metilaminosulfonilo, y N-etilaminosulfonilo.

50 Los términos “carboxi” o “carboxilo”, utilizados solos o con otros términos, tal como “carboxialquilo”, indican CO_2H .

55 El término “carbonilo”, utilizado solo o con otros términos, tal como “aminocarbonilo”, indica -(C=O)- .

El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de la fórmula -C(=O)NH_2 .

60 El término “alcoxicarbonilo” indica un grupo éster, donde un radical carbonilo se sustituye con un radical alcoxi. Más preferidos son los “alcoxicarbonilos inferiores” que tienen radicales alquilo inferiores según se ha descrito anteriormente unidos a un radical carbonilo.

65 Los términos “N-alquilaminocarbonilo” y “N,N-dialquilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo sustituidos con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Más preferidos son los “alquilaminocarbonilos inferiores” que tienen radicales alquilo inferiores según se ha descrito anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

Los términos “N-arilaminocarbonilo” y “N-alquil-N-arilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo y uno arilo.

Los términos “heterociclilalquilenilo” y “heterociclilalquilo” abarcan radicales alquilo sustituidos con heterociclos. Los radicales heterociclilalquilenilo más preferidos son los radicales “heterociclilalquilenilo de 5 ó 6 miembros” que tienen partes alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heterociclilo de 5 ó 6 miembros. De forma similar, “heteroarilalquilenilo” y “heteroarilalquilo” abarcan radicales alquilo sustituidos con heteroarilos. Aún más preferidos son los radicales heteroarilalquilenilo que tienen partes alquilo de uno o tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen tales radicales como piridilmetilo y tienilmetilo.

Los términos “aralquilo” y “arilalquilo” abarcan radicales alquilo sustituidos con arilo. Los radicales aralquilo preferidos son radicales “aralquilo inferiores” que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Aún más preferidos son los “fenilalquilenilos” que tienen partes alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido, tal como con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

El término “alquiltio” abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Aún más preferidos son los radicales alquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio ($\text{CH}_3\text{S}-$).

El término “alquiltioalquilo” abarca radicales que contienen un radical alquiltio, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un radical alquilo lineal o ramificado de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono. Aún más preferidos son los radicales alquiltioalquilo, donde cada una de las partes alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono. Un ejemplo de “alquiltioalquilo” es metiltiometilo (CH_3SCH_2-).

El término “alcoxialquilo” abarca radicales que contienen un radical alcoxi, de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono, unidos a un radical alquilo lineal o ramificado de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono. Los radicales alcoxialquilo preferidos son radicales “alcoxialquilo inferiores” que tienen partes alquilo cada una con uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxietilo, etoximetilo, metoximetilo, y similares. Aún más preferidos son los radicales alcoxialquilo inferiores donde cada parte alquilo tiene de uno a tres átomos de carbono.

El término “aminoalquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos son radicales “aminoalquilo inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Aún más preferidos son los radicales aminoalquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término “aminoalquilamino” abarca radicales aminoalquilo que tienen de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono cualquiera de los cuales está sustituido con un radical amino. Los radicales aminoalquilamino preferidos son radicales “aminoalquilamino inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilamino, aminoetilamino, aminopropilamino y aminobutilamino. Aún más preferidos son los radicales aminoalquilamino inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término “aminoalcoxi” abarca radicales alcoxi que tienen de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más radicales amino. Los radicales aminoalcoxi preferidos son radicales “aminoalcoxi inferiores” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometoxi, y aminopropoxi. Aún más preferidos son los radicales aminoalcoxi inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término “alquilcarbonilaminoalquilo” abarca radicales aminoalquilo que están sustituidos con un radical alquilcarbonilo. Los radicales alquilcarbonilaminoalquilo preferidos son radicales “alquilcarbonilaminoalquilo inferiores” que tienen partes alquilo cada una de las cuales contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilcarbonilmetilamino, y similares. Aún más preferidos son los radicales alquilcarbonilaminoalquilo inferiores que tienen partes alquilo cada una de las cuales contiene de uno a tres átomos de carbono.

El término “alquilcarbonilo” indica grupos carbonilo que se han sustituido con un radical alquilo. Los más preferidos son los radicales alquilcarbonilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo y propilcarbonilo.

El término “alcoxialquilcarbonilo” indica grupos alquilcarbonilo que se han sustituido con uno o más radicales alcoxi. Los más preferidos son los radicales alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$ - alquilcarbonilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, tal como metoximetilcarbonilo, y similares.

El término “arilcarbonilo” indica grupos carbonilo que se han sustituido con radicales arilo, tal como fenilcarbonilo. Los radicales arilcarbonilo pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo arilo del radical.

El término “heteroarilcarbonilo” indica grupos carbonilo que se han sustituido con un radical heteroarilo, tal como tienilcarbonilo. Los radicales “heteroarilcarbonilo” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo heteroarilo del radical.

ES 2 296 968 T3

Los términos “aralquilcarbonilo” y “arilalquilcarbonilo” indican grupos carbonilo que se han sustituido con radicales aralquilo. Los más preferidos son radicales fenilo-alquilcarbonilo de C_1 - C_3 , tal como bencilcarbonilo. Los radicales aralquilcarbonilo pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte del anillo arilo.

5 El término “heterociclilalquilcarbonilo” indica grupos carbonilo que se han sustituido con radicales heterociclilalquilo. Los más preferidos son los radicales heterociclilo-alquilcarbonilo de C_1 - C_3 , tal como tienilmetilcarbonilo, y similares. Los radicales “heterociclilalquilcarbonilo” pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte del anillo heterociclilo del radical.

10 El término “heteroarilalquilcarbonilo” indica grupos carbonilo que se han sustituido con radicales heteroarilalquilo. Los más preferidos son los radicales heteroarilo-alquilcarbonilo de C_1 - C_3 , tal como piridilmetilcarbonilo, y similares. Los radicales “heteroarilalquilcarbonilo” pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte del anillo heteroarilo del radical.

15 El término “cicloalquilcarbonilo” indica grupos carbonilo que se han sustituido con radicales cicloalquilo, tal como ciclopropilcarbonilo. Los más preferidos contienen radicales cicloalquilo de C_3 - C_6 . Los radicales “cicloalquilcarbonilo” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo cicloalquilo del radical.

20 El término “cicloalquilalquilcarbonilo” indica grupos carbonilo que se han sustituido con radicales cicloalquilalquilo. Los más preferidos son radicales cicloalquilo de C_3 - C_6 -alquilcarbonilo de C_1 - C_3 , tales como ciclopentilmetilcarbonilo. Los radicales cicloalquilalquilcarbonilo pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo arilo.

25 El término “alquilamino” abarca “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” donde los grupos amino están sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los radicales alquilamino más preferidos son radicales “alquilamino inferiores” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Aún más preferidos son los radicales alquilamino inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

30 El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Los radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales “alquilaminoalquilo inferiores” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Aún más preferidos son los radicales alquilaminoalquilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden ser mono o dialquilo, tal como N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

35 El término “alquilaminoalquilamino” abarca radicales alquilamino sustituidos con radicales alquilamino. Los radicales alquilaminoalquilamino más preferidos son radicales “alquilaminoalquilamino inferiores” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Aún más preferidos son los radicales que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilo, tal como N-metilaminometilamino, N,N-dimetilaminoetilamino, N,N-dietilaminometilamino o similares.

40 El término “arilamino” indica grupos amino que se han sustituido con uno o más radicales arilo, tal como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte del anillo arilo del radical.

45 El término “heteroarilamino” indica grupos amino que se han sustituido con uno o más radicales heteroarilo, tal como N-tienilamino. Los radicales “heteroarilamino” pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte del anillo heteroarilo del radical.

50 El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Los radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales “alquilaminoalquilo inferiores” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos al grupo amino. Aún más preferidos son los radicales alquilamino inferiores que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilo, tal como N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dietilaminometilo o similares.

55 El término “cicloalquilaminoalquilo” indica grupos aminoalquilo que se han sustituido con uno o más radicales cicloalquilo. Los más preferidos son los radicales cicloalquilamino de C_3 - C_6 -alquilo de C_1 - C_3 , tal como N-ciclohexilmetilaminometilo. Los radicales cicloalquilaminoalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo cicloalquilo del radical.

60 El término “cicloalquilalquilaminoalquilo” indica grupos aminoalquilo que se han sustituido con uno o dos radicales cicloalquilalquilo. Los más preferidos son los radicales cicloalquilo de C_3 - C_6 -alquilamino de C_1 - C_3 -alquilo de C_1 - C_3 , tal como N-ciclohexilmetilaminometil. Los radicales cicloalquilalquilaminoalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo cicloalquilo del radical.

65 Los términos “aralquilamino” y “arilalquilamino” indican grupos amino que se han sustituido con uno o más radicales aralquilo. Los más preferidos son los radicales fenil-alquilamino de C_1 - C_3 , tal como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo arilo.

El término “heterociclilalquilamino” indica grupos amino que se han sustituido con uno o más radicales heterociclilalquilo. Los más preferidos incluyen heterociclilo-alquilamino de C_1 - C_3 , tal como N-tienilmetilamino, y similares. Los radicales “heterociclilalquilamino” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo heterociclilo del radical.

El término “heteroarilalquilamino” indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilalquilo. Los más preferidos son heteroarilo-alquilamino de C_1 - C_3 , tal como N-tienilmetilamino, y similares. Los radicales “heteroarilalquilamino” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo heteroarilo del radical.

Los términos “N-alquil-N-arilamino” y “N-aralquil-N-alquilamino” indican grupos amino que se han sustituido con un radical aralquilo y uno alquilo, o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, en un grupo amino.

El término “arilaminoalquilo” indica grupos aminoalquilo que se han sustituido con uno o dos radicales arilo. Los más preferidos son radicales arilamino-alquilo de C_1 - C_3 , tal como N-fenilaminometilo. Los radicales arilaminoalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo arilo del radical.

El término “heteroarilaminoalquilo” indica grupos aminoalquilo que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo. Los más preferidos son radicales heteroarilamino-alquilo de C_1 - C_3 , tal como N-tienilaminometilo. Los radicales “heteroarilaminoalquilo” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo heteroarilo del radical.

Los términos “aralquilaminoalquilo” y “arilalquilaminoalquilo” indican grupos aminoalquilo que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Los más preferidos son los radicales fenilo-alquilamino de C_1 - C_3 -alquilo de C_1 - C_3 , tal como N-bencilaminometilo. Los radicales aralquilaminoalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo arilo.

El término “ariltio” abarca radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “ariltio” es feniltio. La parte arilo puede estar adicionalmente sustituida.

El término “aralquiltio” abarca radicales aralquilo según se han descrito anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Los más preferidos son radicales fenilo-alquiltio de C_1 - C_3 . Un ejemplo de “aralquiltio” es benciltio. La parte arilo puede estar adicionalmente sustituida.

El término “ariloxi” abarca radicales arilo, como se ha definido anteriormente, opcionalmente sustituidos unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxi.

El término “aralcoxi” abarca radicales aralquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Los radicales aralcoxi más preferidos son radicales “aralcoxi inferiores” que tienen radicales de fenilo opcionalmente sustituido unidos a radicales alcoxi inferiores según se ha descrito anteriormente. La parte arilo puede estar adicionalmente sustituida.

El término “heteroariloxi” abarca radicales heteroarilo, como se ha definido anteriormente, opcionalmente sustituidos unidos a un átomo de oxígeno.

El término “heteroarilalcoxi” abarca radicales heteroarilalquilo unidos a través de un átomo de oxígeno. Los radicales heteroarilalcoxi más preferidos son radicales “heteroarilalcoxi inferiores” que tienen radicales heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxi inferior según se ha descrito anteriormente.

El término “ariloxialquilo” abarca radicales que contienen un radical ariloxi unido a un radical alquilo lineal o ramificado de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono. Los radicales ariloxialquilo más preferidos son radicales “feniloxialquilo inferiores” que tienen las partes alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxietilo, fenoximetilo, y similares. Aún más preferidos son los radicales ariloxialquilo que tienen partes alquilo de uno a tres átomos de carbono.

El término “heteroariloxialquilo” abarca radicales que contienen un radical heteroariloxi unido a un radical alquilo lineal o ramificado de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono. Los radicales heteroariloxialquilo más preferidos son radicales “heteroariloxialquilo inferiores” que tienen las partes alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen piridiloxietilo, y similares. Aún más preferidos son los radicales heteroariloxialquilo que tienen partes alquilo de uno a tres átomos de carbono.

El término “heteroarilalquioxialquilo” abarca radicales que contienen un radical heteroarilalquilo unido a un radical alquilo lineal o ramificado de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono. Los radicales heteroarilalquioxialquilo más preferidos son radicales “heteroarilalquioxialquilo inferiores” que tienen las partes alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen piridilmetiloximetilo, y similares. Aún más preferidos son los radicales heteroarilalquioxialquilo que tienen partes alquilo de uno a tres átomos de carbono.

El término “aralquioxialquilo” abarca radicales que contienen un radical aralquilo unido a un radical alquilo lineal o ramificado de uno hasta alrededor de diez átomos de carbono. Los radicales aralquioxialquilo más preferidos son los radicales “fenilalquioxialquilo” que tienen partes alquilo de uno a seis átomos de carbono cada una. Los

ejemplos de tales radicales incluyen benciloxietilo, feniletiloximetilo, y similares. Aún más preferidos son los radicales aralquiloxialquilo que tienen partes alquilo de uno a tres átomos de carbono cada una.

El término “cicloalquilo” incluye grupos carbocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos de C₃-C₆. Los compuestos más preferidos incluyen, ciclopentilo, ciclopropilo, y ciclohexilo.

El término “comprende” quiere decir no estar limitado de antemano, incluyendo los componentes indicados pero sin excluir otros elementos.

La presente invención incluye preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor de melanocortina-4.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento para el tratamiento bien de forma aguda bien crónica de un estado de enfermedad mediado por obesidad, incluyendo aquellos descritos previamente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la producción de un medicamento antiobesidad. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la producción de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través del antagonismo del receptor de melanocortina.

La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II en asociación con al menos un soporte, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende un método de tratar los trastornos asociados a la obesidad, en un sujeto, comprendiendo el método tratar el sujeto que tiene o es susceptible a tal trastorno con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II.

Combinaciones

Mientras que los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden utilizar en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente a tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden dar como una composición individual.

La frase “coterapia” (o “terapia de combinación”), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otros agentes farmacéuticos, se pretende que abarque la administración de cada agente de una forma secuencial en una pauta que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de drogas, y se pretende asimismo que abarque la coadministración de estos agentes en una forma sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fija de estos principios activos o en cápsulas múltiples, separadas para cada agente.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en los intervalos de dosis aceptados. Los compuestos de la Fórmula II también se pueden administrar secuencialmente con agentes conocidos cuando una formulación de combinación es inconveniente. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula II se pueden administrar antes o después de la administración de los agentes conocidos.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención se puede hacer junto agentes antiobesidad adicionales o agentes reguladores del apetito, terapias conocidas para los expertos en la materia.

Tales agentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en agonistas de CART (transcritos regulados por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC-4 (melanocortina-4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de P3, agonistas de IVISH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la reabsorción de serotonina, inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, compuesto liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de THR (hormona liberadora de tirotropina), moduladores de UCP 2 ó 3 (Proteínas desacoplantes 2 ó 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (dopamina) (bromocriptina, dorexiana), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR P.

Específicamente tales agentes incluyen leptina, topiramato, bupropion, dexanfetamina o anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina o sibutramina, orlistat, mazindol o fentermina.

Además, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos son P-bloqueadores tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propanolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tal como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores de canales de calcio tal como nifedipina, felodipina,

nicardipina, isradipina, nimodipina, diltizen y verapamil, y a-bloqueadores tal como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina, sensibilizadores de insulina incluyendo agonistas PPARy [tal como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, ploglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 y similares)] y biguanidas tal como metformina y fenformina, insulina o miméticos de insulina, sulfonilureas tal como tolbutamida y glipizida, inhibidores de glucosidasa (tal como acarbosa), agentes que disminuyen el colesterol tal como [inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestradores (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), ácido nicotinil alcohol nicotínico o una sal del mismo, receptor de activadores de proliferación (agonistas x tal como derivados de ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), inhibidores de la absorción de colesterol por ejemplo beta-sitosterol e inhibidores de la (acil CoA:colesterol aciltransferasa) por ejemplo melinamida, probucol, vitamina E, y tiromiméticos] agonistas de PPAR8, compuestos antiobesidad tal como fenfluramina, dexfenfluraminam, fentermina, sibutramina, orlistat, o agonistas del receptor adrenérgico P3, agentes modificantes del comportamiento alimentario tal como antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo neuropéptido Y5), agonistas de PPARu de Glaxo, antagonistas de PPARy, inhibidores de la reabsorción de serotonina tal como fluxetina y sertralina, secretagogos de la hormona del crecimiento tal como MK-0677; y agentes útiles en el tratamiento de la disfunción sexual masculina y/o femenina que incluyen inhibidores de fosfodiesterasa V (PDE-V), tal como sildenafil e IC-351; antagonistas del receptor adrenérgico x2, tal como mesilato de fentolamina; y agonistas del receptor de dopamina, tal como apomorfina. Se pueden encontrar más referencias en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

La presente invención divulga un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula II.

Los compuestos de la presente invención pueden tener, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y son así capaces de existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos se pueden obtener mediante resolución de las mezclas racémicas según procesos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o una base ópticamente activo. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, dituluoltartárico, y canforsulfónico y después separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar los compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados se pueden separar por medios convencionales tal como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y después hidrolizar para dar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención se pueden obtener asimismo utilizando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de la presente invención pueden tener, en general, formas tautoméricas, que se incluyen en la familia de compuestos en la Fórmula II.

También incluidos en la familia de compuestos de Fórmula II están las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales utilizadas normalmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula II se pueden preparar de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxi-benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula II incluyen sales metálicas, tal como sales hechas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales hechas a partir de bases orgánicas entre otras aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tal como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfina, N-etil morfina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con el compuesto de Fórmula II.

Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros inferiores, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tal como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo,

miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y feniletilo, y otros. Se obtienen de esta manera productos solubles o dispersables en agua o aceite.

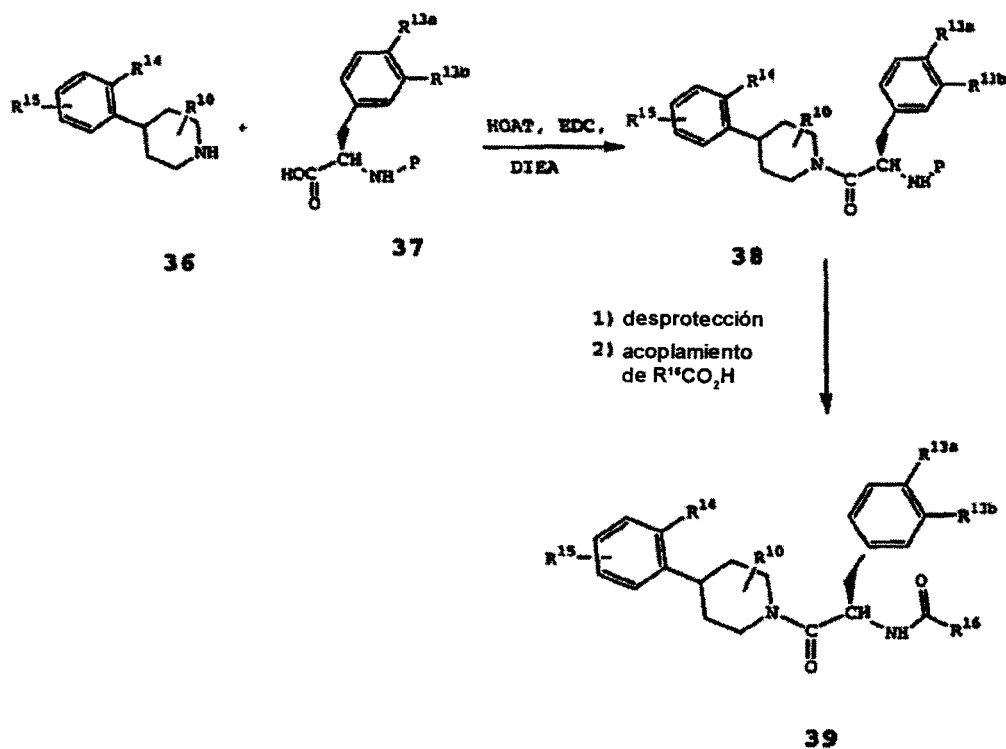
Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen tales ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y tales ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tal como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de tales sales en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977).

Procedimientos de síntesis generales

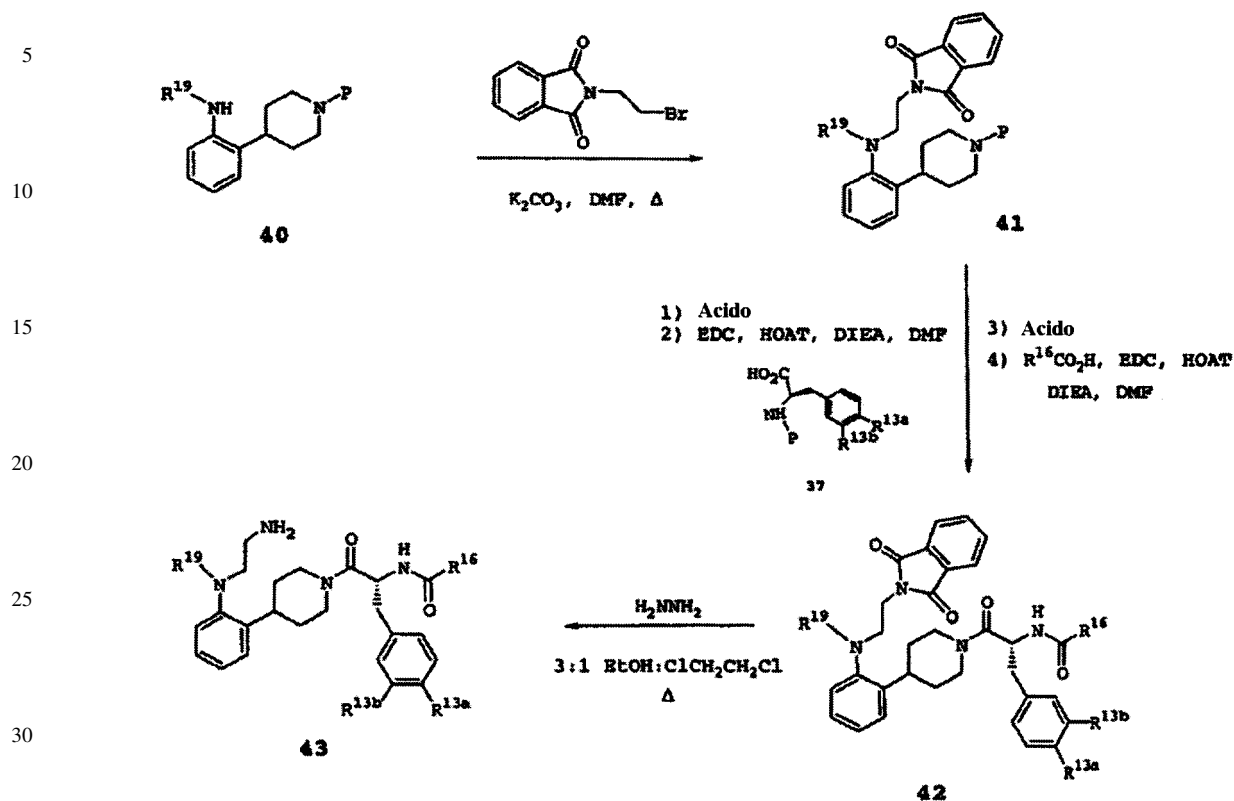
Los compuestos de la invención se pueden sintetizar según los procedimientos siguientes de los Esquemas 1-16, en donde los sustituyentes son como se han definido para la Fórmula II anteriormente, excepto en el caso que se advierta.

Esquema 13



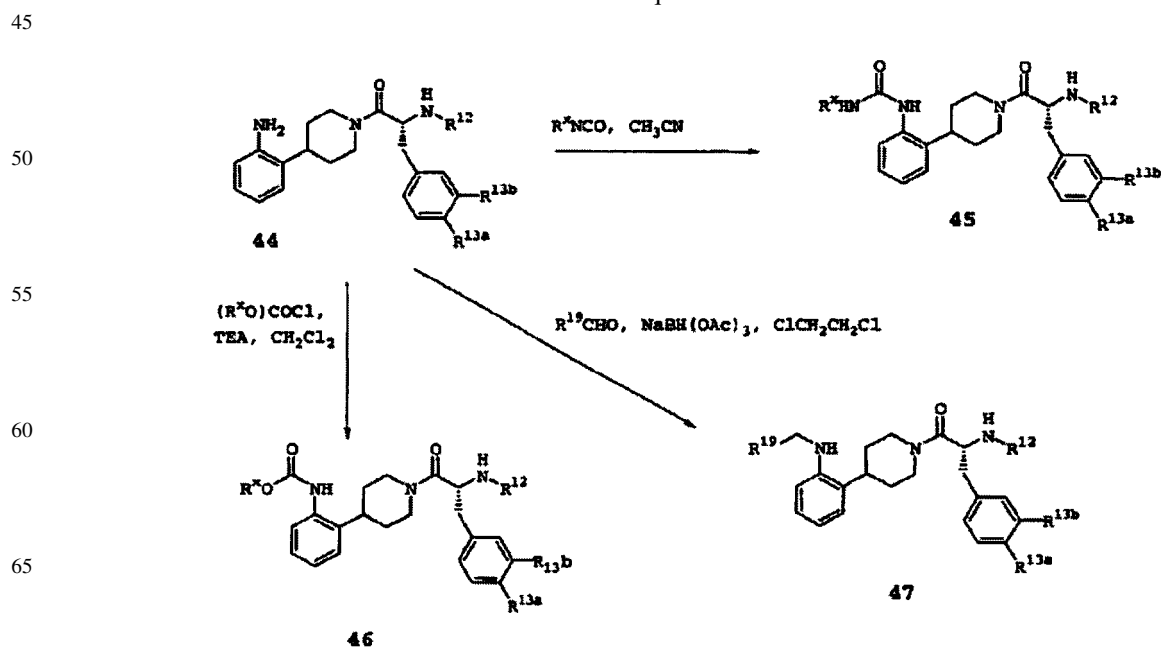
Los compuestos de Fórmula II se pueden preparar como se describe en el Esquema 13. Los derivados protegidos de D-fenilalanina 37 (donde P es un grupo protector) se acoplan con la fenil piperazina sustituida 36 utilizando condiciones de acoplamiento de péptidos estándar, tal como con HOAT, EDC, y DIEA en un solvente, tal como MeCl₂, y se hacen reaccionar a temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de piperazina fenilalanina protegidos 38. La eliminación del grupo protector P (CBZ, BOC, Fmoc, etc.) se lleva a cabo utilizando métodos convencionales, tal como con una solución de TFA al 50% y CH₂Cl₂ (para eliminar un grupo Boc), para producir la amina libre. La amina libre se trata con una base, tal como DIEA en un solvente, tal como MeCl₂. La mezcla de reacción se acopla con un ácido sustituido, utilizando condiciones de acoplamiento de péptidos estándar, tal como con HOAT, EDC, y DIEA en un solvente, tal como a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente, para producir el compuesto deseado 39.

Esquema 14



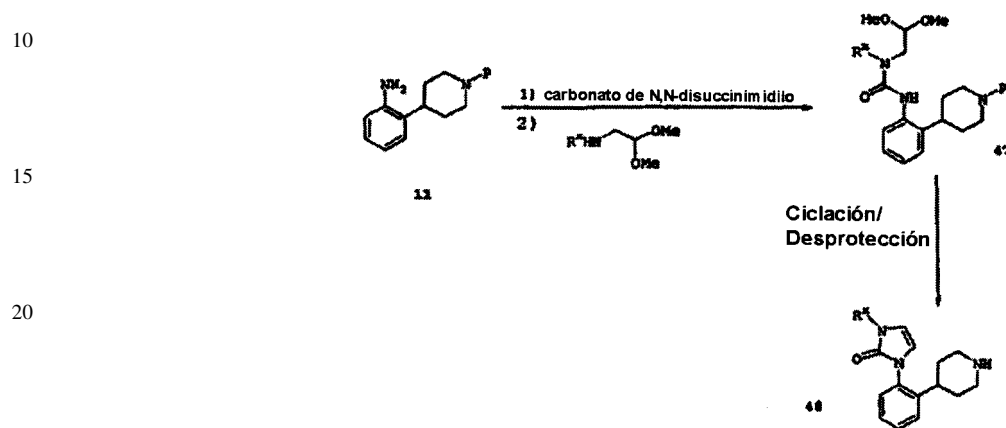
Los compuestos de la Fórmula II, donde R^{20} es aminoalquilo, se pueden preparar como se describe en el Esquema 14. La anilina 40 se acopla con una aquilamina protegida, tal como N-(2-bromometil)ftalimida en presencia de una base, para producir la amina sustituida 41. Después del tratamiento con ácido, tal como HCl, a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente, el acoplamiento con condiciones normales para péptidos produce los derivados piperidil-fenilalanina protegidos. Después de la acidificación, el acoplamiento con un ácido produce el compuesto protegido 42. La desprotección, tal como con hidracina, a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura por encima de 50°C, más preferiblemente a alrededor de 60°C, produce la amina libre 43.

Esquema 15



Los compuestos de Fórmula II se pueden preparar como se describe en el Esquema 15 partiendo de la anilina 44. La anilina 44 se hace reaccionar con un isocianato para formar ureas 45. De forma alternativa, se pueden preparar derivados del ácido carbámico 46 mediante tratamiento de la anilina 44 con ésteres haluros de ácidos, tal como haloformatos. El tratamiento de la anilina 44 con aldehídos en presencia de un agente reductor, tal como NaB(OAc)₃, proporciona las aminas sustituidas 47.

Esquema 16



Se pueden preparar piperidinas sustituidas con imidazolona mediante el método descrito en el Esquema 16. La urea 47 se prepara a partir de la anilina 11. El carbonato de N,N'-disuccinimidilo se hace reaccionar con la anilina 11 (similar al método descrito en WO01/44230), seguido mediante tratamiento con una 2,2-dimetoxietilamina sustituida (similar al método descrito en Wong *et al.*, Heterocycles, 26, 3153-8 (1987)) para formar el acetal 47. Similar al método descrito en J. Org. Chem., 62, 2320-21 (1997), el tratamiento con un ácido acuoso, tal como TFA, produce la imidazolona 48. Si la piperidina está protegida con un grupo protector ácido lábil, el ácido también elimina el grupo protector.

Los derivados de D-fenilalanina protegidos están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos de la bibliografía (R. M. Williams, Synthesis of Optically Active α -Amino Acids, Pergamon Press: Oxford, 1998). De forma similar, las piperazinas sustituidas están disponibles comercialmente, se pueden preparar a través de métodos de la bibliografía, o se pueden preparar siguiendo método de la bibliografía descritos para compuestos análogos. Los derivados de TIC se pueden preparar tal como mediante los métodos descritos en WO00/74679. Los derivados de piperazina se pueden preparar tal como mediante los métodos descritos en WO95/34311.

Los compuestos iniciales descritos en los Esquemas 13-14 también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en forma de sales, siempre que el grupo que forma la sal esté presente y la reacción en forma de sal sea posible. Si así se desea, un compuesto de la fórmula II se puede convertir en otro compuesto de fórmula II o en un N-óxido del mismo; un compuesto de fórmula II se puede convertir en una sal; una sal de un compuesto de fórmula II se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; y/o una mezcla de compuestos isoméricos de fórmula I se pueden separar en los isómeros individuales.

Los N-óxidos se pueden obtener en una forma conocida haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con peróxido de hidrógeno o un perácido, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxi-benzoico, en un solvente inerte, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura entre alrededor de -10-35°C, tal como alrededor de 0°C - temperatura ambiente.

Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxí, amino, o mercapto, están o necesitan estar protegidos en un compuesto de fórmula II, porque no deben tomar parte en la reacción, estos son tales grupos como los que se utilizan normalmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también en la de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en los precursores y deben proteger los grupos funcionales implicados contra reacciones secundarias no deseadas, tal como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, típicamente mediante solvólisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, que grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y de ahora en adelante.

La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective

Groups in Organic Synthesis”, Wiley, Nueva York 1981, en “The Peptides”; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1991, en “Methoden der organischen Chemie” (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, “Aminosäuren, Peptide, Proteine” (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehman, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Química de los Hidratos de Carbono: Monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

En los pasos adicionales del proceso, llevados a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos iniciales que no deben tomar parte en la reacción pueden estar presentes en una forma no protegida o pueden estar protegidos por ejemplo mediante uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente en “grupos protectores”. Los grupos protectores se eliminan después total o parcialmente según uno de los métodos descritos allí.

Las sales de un compuesto de fórmula II con un grupo que forma sales se pueden preparar en una forma conocida por sí. Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula II se pueden obtener de este modo mediante tratamiento con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihaluro de un compuesto de fórmula II) también se puede convertir en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohaluro); esto se puede hacer calentando hasta una fusión, o por ejemplo calentando un sólido a vacío elevado y alta temperatura, por ejemplo desde alrededor de 130 hasta alrededor de 170°C, siendo expulsada una molécula del ácido por molécula de un compuesto de fórmula II.

Las sales se pueden convertir normalmente en compuestos libres, por ejemplo, mediante tratamiento con los agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Todos los pasos del proceso descritos aquí se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción conocidas, preferiblemente en aquellas específicamente mencionadas, en ausencia de o normalmente en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente tales como los que son inertes a los reactivos utilizados y capaces de disolver estos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, típicamente intercambiadores de cationes, por ejemplo en forma de H^+ , dependiendo del tipo de reacción y/o reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de alrededor-100°C hasta alrededor de 190°C, preferiblemente desde alrededor de -80°C hasta alrededor de 150°C, por ejemplo a alrededor de -80°C hasta alrededor de 60°C, a temperatura ambiente, a alrededor de -20°C hasta alrededor de 40°C o en el punto de fusión del solvente utilizado, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea adecuado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo en argón o nitrógeno.

Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partida y transitorios, si estos contienen grupos que forman sales. Las sales también pueden estar presentes durante la reacción de tales compuestos, siempre que la reacción no se altere por ello.

En determinados casos, típicamente en procesos de hidrogenación, es posible alcanzar reacciones estereoselectivas, permitiendo por ejemplo una recuperación más fácil de los isómeros individuales.

Los solventes de los que aquellos se pueden seleccionar que son adecuados para la reacción en cuestión incluyen por ejemplo agua, ésteres, típicamente alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de dietilo, éteres, típicamente éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo, THF, hidrocarburos aromáticos líquidos, típicamente benceno o tolueno, alcoholes, típicamente MeOH, EtOH o 1- ó 2-propanol, nitrilos, típicamente AcCN, hidrocarburos halogenados, típicamente CH_2Cl_2 , amidas ácidas, típicamente DMF, bases, típicamente bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, típicamente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo AcOH, anhídros de ácidos carboxílicos, típicamente anhídros de ácidos de alcanos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, típicamente ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de estos procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo a través de cromatografía o distribución.

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las que se empieza de un compuesto obtenible en cualquier etapa como transitorio y se llevan a cabo los pasos que faltan, o se termina el proceso en cualquier etapa, o se forma un material de partida en las condiciones de reacción, o se utiliza dicho material de partida en forma de un derivado o sal reactivos, o se produce un compuesto obtenible por medio del proceso según la invención y los procesos de dicho compuesto *in situ*. En la forma de realización preferida, se empieza a partir de aquellos materiales de partida que llevan a los compuestos descritos anteriormente como preferidos.

Los compuestos de fórmula II, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el solvente utilizado para la cristalización (presentes como solvatos).

Los nuevos materiales de partida y/o los intermediarios, así como los procesos para la preparación de los mismos, son asimismo objeto de esta invención. En la forma de realización preferida, se utilizan tales materiales de partida y las condiciones de reacción así seleccionadas para permitir que se obtengan los compuestos preferidos.

ES 2 296 968 T3

Los materiales de partida de la invención son conocidos, están disponibles comercialmente, o se pueden sintetizar en analogía con o según métodos que son conocidos en la técnica.

5 Las técnicas requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos de reacción resultantes son conocidas para los expertos en la materia. Los procedimientos de purificación incluyen cristalización y cromatografía de fase normal o fase inversa.

10 En la preparación de los materiales de partida, los grupos funcionales existentes que no participan en la reacción se deben, si es necesario, proteger. Los grupos protectores preferidos, su introducción y su eliminación se describen anteriormente o en los ejemplos.

Todos los materiales de partida que quedan son conocidos, capaces de ser preparados según procesos conocidos, u obtenibles comercialmente; en particular, se pueden preparar utilizando procesos descritos en los ejemplos.

15 Los siguientes ejemplos contienen descripciones detalladas de los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula II. Estas descripciones detalladas están en el ámbito de la invención, y sirven para ejemplificar, los procedimientos de síntesis generales descritos anteriormente.

20 A menos que se indique de otra manera, todos los materiales se obtuvieron de suministradores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. Todas las partes son en peso y las temperaturas están en grados centígrados a menos que se indique de otra manera. Todos los compuestos mostraron un espectro de RMN consistente con sus estructuras asignadas. A menos que se especifique de otra manera, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

25 Se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOH	ácido acético
30 AlH ₃	hidruro de aluminio
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -(butoxicarbonil)
35 Boc-D-Phe-OH	<i>N-tert</i> -(butoxicarbonil)-D-fenilalanina
Boc-L-Tic-OH	ácido <i>N-tert</i> -(butoxicarbonil)-L-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-3-carboxílico
40 Boc-p-Cl-D-Phe-OH	<i>N-tert</i> -(butoxicarbonil)-para-cloro-D-fenilalanina
Boc-D-3,4-diCl-Phe-OH	<i>N-tert</i> -(butoxicarbonil)-3,4-dicloro-D-fenilalanina
BOP-Cl	cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
45 CBZ-N-	carbobanziloxi
CH ₂ Cl ₂	diclorometano, cloruro de metileno
50 ClCH ₂ CH ₂ Cl	bicloruro de etileno
CH ₃ CN	acetonitrilo
chxl	ciclohexilo
55 Cond	concentrado
cyp	ciclopropilo
60 DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	etilenglicoldimetiléter
65 DMF	dimetilformamida

ES 2 296 968 T3

	EDC	clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida
	Et ₂ O	dietiléter
5	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	alcohol etílico
10	Fmoc	N-(9-fluorenilmetoxycarbonilo)
	g	gramo
	h	hora
15	H ₂	hidrógeno
	H ₂ O	agua
	H ₃ PO ₄	ácido fosfórico
20	HCO ₂ NH ₄	formato de amonio
	HCl	ácido clorhídrico
25	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
30	LDA	diisopropilamida de litio
	LiOH	hidróxido de litio
35	LiCl	cloruro de litio
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	mg	miligramo
40	ml	mililitro
	min	minutos
45	MeOH	alcohol metílico
	NaCl	cloruro de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
50	NaH	hidruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
55	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaBH ₃ CN	cianoborohidruro de sodio
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
60	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
	NaH ₂ PO ₄	fosfato de sodio monobásico
65	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	N ₂	nitrógeno

ES 2 296 968 T3

	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
5	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	(NH ₄) ₂ SO ₄	sulfato de amonio
	Pd/C	paladio en carbono
10	phe	fenilalanina
	pro	prolina
15	RT	temperatura ambiente
	Satd	saturado
	SiO ₂	sílice
20	SnCl ₂ ·2H ₂ O	cloruro de estaño, dihidrato
	soln	solución
25	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
30	TIC	ácido tetrahydroisoquinolina carboxílico
	TicOH	ácido tetrahydro isoquinolina carboxílico
35	TPAP	perrutenato de tetrapropilo y amonio
	TLC	cromatografía de capa fina

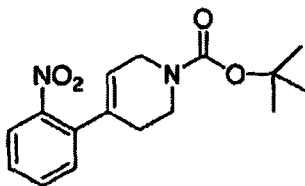
40 HPLC preparativa (Tampón de TFA): A menos que se indique de otra manera, los compuestos que se purificaron mediante HPLC preparativa utilizando tampón de TFA se corrieron en una columna YMC-ODS AM (150x20 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), con un flujo de 20 ml/min. El eluyente utilizado fue CH₃CN del 10 al 100% en H₂O durante 7 min y después 3.5 min con CH₃CN al 100%. Ambos solventes se tamponaron con TFA al 0.1%.

45 HPLC preparativa (Tampón de AcOH): Se utilizó el siguiente método cuando se usó AcOH como tampón. Columna YMC-ODS AM (150x20 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), con un flujo de 20 ml/min. El eluyente utilizado fue CH₃CN del 10 al 100% en H₂O durante 6 min y después 3.5 min con CH₃CN al 100%. Ambos solventes se tamponaron con AcOH al 0.1%.

50

Preparación A

55



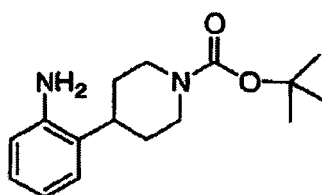
60

4-(2-Nitrofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinacarboxilato de tert-butilo.

65

A una botella de 100 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió ácido 2-nitrofenil borónico (Combi-Blocks Chemical Company) (210 mg, 1.3 mmol), LiCl (Aldrich) (168 mg, 4 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (0) (Strem Chemical Company) (69 mg, 0.06 mmol) y 4-[(trifluorometil)-sulfonilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridinacarboxilato de *tert*-butilo [preparado mediante el método de Wustrow, D. J. y Wise, L. D., *Synthesis* 1991, 993-995, a partir de *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (Aldrich), LDA (Aldrich) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (Aldrich)] (397 mg, 1.2 mmol) en DME (5 mL). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se introdujo una soln 2 N de Na₂CO₃ (1.8 mL, 3.6 mmol). Después de calentar la mezcla a 90°C durante 3 h, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con EtOAc (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con Na₂CO₃ al 10%, H₂O y NaCl satd y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a vacío para producir un aceite amarillo oscuro. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc 3:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (240 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 305 (M+1). Calculada para C₁₆H₂₀N₂O₄: 304.34.

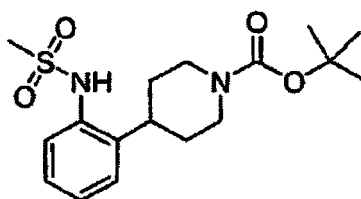
Preparación B



4-(2-Aminofenil)piperidinacarboxilato de *tert*-butilo.

A una botella presurizada se añadió 4-(2-nitrofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinacarboxilato de *tert*-butilo (Preparación A) (145 mg, 0.48 mmol), Pd/C al 10% (Aldrich) (51 mg) y 10 mL de una mezcla 1:1 de MeOH:EtOH. La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante la noche, y después la mezcla cruda se filtró a través de Celite® (Aldrich) y se concentró a vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (128 mg, 97%). MS (ESI, ión pos.) m/z: 277 (M+1). Calculada para C₁₆H₂₄N₂O₂: 276.37.

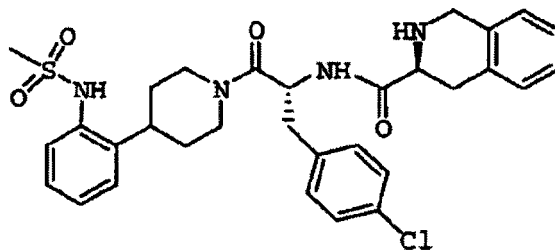
Preparación C



4-{2-[(Metilsulfonil)amino]fenil}piperidinacarboxilato de *tert*-butilo.

A una botella de 100 mL de fondo redondeado se añadió 4-(2-aminofenil)piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (preparación B) (1.93 g, 7.2 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 mL). La solución se agitó magnéticamente en una atmósfera de N₂, se trató con piridina (2.9 mL, 36 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1.1 mL, 1.7 g, 14 mmol). El recipiente se sumergió en un baño de aceite a 50°C durante 6 h y después enfrió a 25°C. El solvente se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (200 mL) y HCl 1 N (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ satd (75 mL), NaCl satd (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar una espuma. La espuma se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexano 3:7) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (2.1 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 355 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 353 (M-1). Calculada para C₁₇H₂₆N₂O₄S: 354.47.

Ejemplo 1



N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolil))carboxamida

Paso (a)

4-(2-Nitrofenil)-piridina

A una botella de 1 L de fondo redondeado equipada con un condensador de reflujo se añadió ácido 2-nitrobenzoico (Lancaster) (10 g, 60 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (Fluka) (12 g, 60 mmol), Na_2CO_3 (25 g, 240 mmol), DME (300 mL) y H_2O (100 mL). La mezcla se agitó magnéticamente, se desgaseó a vacío y se purgó con N_2 . El proceso se repitió cinco veces y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (Strem Chemical Company) (3.5 g, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo a una presión ligeramente positiva de N_2 durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y NaCl satd (50 mL) diluida con H_2O (50 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1 N (3 x 100 mL). El extracto ácido combinado se lavó con EtOAc (100 mL), se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH 10 con NaOH 5 N. La solución acuosa se saturó con NaCl y se extrajo EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con NaCl satd (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para dar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (NH_3 1 M/MeOH-EtOAc-hexano 5:30:65) proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja oscuro viscoso (6.0 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 201 (M+1). Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: 200.19.

Paso (b)

2-(4-Piridil)fenilamina

A una botella de 500 mL de fondo redondeado se le añadió una solución de 4-(2-nitrofenil)-piridina (Paso a) (7.1 g, 36 mmol) en MeOH (300 mL). La solución se trató gota a gota con HCl concd (6.7 mL, 84 mmol) y se purgó con N_2 . Se añadió Pd/C (al 10%, Aldrich) (2.5 g), se introdujo H_2 y la suspensión se agitó magnéticamente a presión atmosférica de H_2 durante 15 h a 25°C. La suspensión se purgó con N_2 , se filtró a través de Celite® (Aldrich) (25 g) y el residuo del filtro se lavó con MeOH (400 mL). El filtrado se concentró a vacío a un polvo amarillo que se repartió entre EtOAc (200 mL) y NaOH 1 N (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), NaCl satd (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a vacío para producir el compuesto del título como un aceite amarillo viscoso que solidifica al dejarlo (6.0 g). PF 81-83°C. MS (ESI, ión pos.) m/z: 171 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 169 (M-1). Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$: 170.21.

Paso (c)

(Metilsulfonyl)(2-(4-piridil)fenil)amina

Una solución de 2-(4-piridil)fenilamina (Paso b) (500 mg, 2.9 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 mL) se agitó magnéticamente en N_2 en una botella de 100 mL de fondo redondeado a 25°C. La solución se trató con TEA (Aldrich) (400 μL , 2.9 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonylo (Aldrich) (230 μL , 335 mg, 2.9 mmol). El recipiente se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (100 mL) y NaHCO_3 satd (50 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl satd (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir un aceite amarillo. Al aceite se le añadió NH_3 1 M/MeOH:EtOAc:hexano 5:25:75 (10 mL). Se formó un precipitado amarillo que se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 40°C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (480 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 249 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 247 (M-1). Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 248.30.

ES 2 296 968 T3

Paso (d)

4-{2-[(Metilsulfonyl)amino]fenil}piperidinacarboxilato de tert-butilo

A una botella Parr de 250 mL se le añadió (metilsulfonyl) (2-(4-piridil)fenil)amina (Paso c) (480 mg, 1.9 mmol), MeOH (25 mL) y HCl concd (0.217 mL, 1.9 mmol). La botella se purgó con N₂, después se añadió óxido de platino (IV) (Aldrich) (200 mg). La suspensión se hidrogenó en un agitador Parr con H₂ a 55 psi durante 1 h, punto en el que el color de solución de metanol cambió del amarillo a incoloro. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® (Aldrich), y el residuo del filtro se lavó con MeOH (250 mL). El filtrado se concentró a vacío hasta 10 mL y se añadió EtOAc (40 mL), dando como resultado la precipitación del compuesto. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir un sólido blanco (331 mg), que se utilizó sin más purificación. El sólido se resuspendió en CH₂Cl₂ (10 mL) en una botella de 50 mL de fondo redondeado y se agitó magnéticamente a 25°C. A la suspensión se le añadió TEA (Aldrich) (0.32 mL, 2.28 mmol), seguido por carbonato de di-*tert*-butilo (Aldrich) (272 mg, 1.25 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 4 h. La mezcla retiró del baño de aceite y se repartió entre CH₂Cl₂ (200 mL) y NaHCO₃ satd (20 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl satd (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (250 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 355 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 353 (M-1). Calculada para C₁₇H₂₆N₂O₄S: 354.47.

Paso (e)

4-{2-[(Metilsulfonyl)amino]fenil}piperidina

A una botella de 25 mL de fondo redondeado equipada con agitación se le añadió 4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil} piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso d) (610 mg, 1.72 mmol) seguido por una soln saturada de HCl en EtOAc (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el compuesto del título (sal de HCl) se aisló mediante filtración como un sólido blanco (460 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 255 (M+1). Calculada para C₁₂H₁₉ClN₂O₂S: 290.81.

Paso (f)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil](tert-butoxi)carboxamida

A una botella de fondo redondeado equipada con agitación se le añadió 4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidina (Paso e) (400 mg, 1.38 mmol) y DMF (5 mL). La mezcla se agitó durante 5 min, después se trató con N-Boc-p-Cl-D-PheOH (PepTech Corporation) (454 mg, 1.52 mmol), HOAT (Aldrich) (188 mg, 1.38 mmol), EDC (Aldrich) (529 mg, 2.76 mmol) y DIEA (Aldrich) (240 µL, 1.38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL) y se añadió Na₂CO₃ al 10% (20 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con Na₂CO₃ al 10%, H₂O y NaCl satd, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título como una espuma blanca (655 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 536 (M+1). Calculada para C₂₆H₃₄ClN₃O₅S: 536.08.

Paso (g)

(2R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)propan-1-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Paso (e) utilizando N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil](*tert*-butoxi)carboxamida (Paso f) (250 mg, 0.50 mmol) y una soln saturada de HCl en EtOAc (10 mL). El compuesto del título (sal de HCl) se aisló mediante filtración como un sólido blanco (195 mg, 83%). MS (ESI, ión pos.) m/z: 473 (M+1). Calculada para C₂₁H₂₇Cl₂N₃O₃S: 472.43.

Paso (h)

3-{N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)-amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]-carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

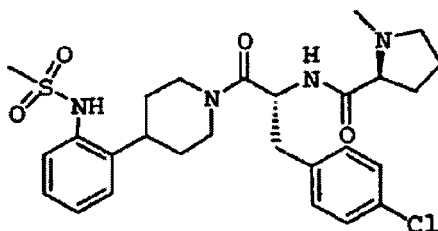
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Paso (f) utilizando (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)propan-1-ona (Paso g) (325 mg, 0.74 mmol), Boc-L-TicOH (Bachem Company) (225 mg, 0.81 mmol), HOAT (Aldrich) (101 mg, 0.74 mmol), EDC (Aldrich) (284 mg, 1.48 mmol) y DIEA (Aldrich) (129 µL, 0.74 mmol) en DMF (5 mL). El compuesto del título se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 1:2) como un sólido blanco (310 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 695 (M+1). Calculada para C₃₆H₄₃ClN₄O₆S: 695.27.

Paso (i)

N-[(1*R*)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolil))carboximida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Paso (e) utilizando 3-{*N*-[(1*R*)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]-carbamoil}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Paso h) (310 mg, 0.45 mmol) y una soln saturada de HCl en EtOAc (10 mL). El compuesto del título se aisló mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa [LUNA C₁₈; 5 μ m, 250x20 mm; CH₃CN/H₂O (95:5, NH₄OAc 20 mM, pH 4.5) del 20% al 100% en H₂O (NH₄OAc 20 mM, pH 4.5) durante 6 minutos, después CH₃CN/H₂O (95:5, NH₄OAc 20 mM, pH 4.5) al 100% durante 5 minutos; 20 mL/min] para proporcionar la sal de acetato como un sólido blanco (145 mg, 47%). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 595 (M+1). Calculada para C₃₁H₃₅N₄O₄SCl: 594.21. Análisis. Calculado para C₃₁H₃₅N₄O₄SCl·C₂H₄O₂·1.5H₂O: C, 58.10; H, 6.21; N, 8.21; Cl, 5.20. Determinado: C, 58.30; H, 6.12; N, 8.20; Cl, 5.25.

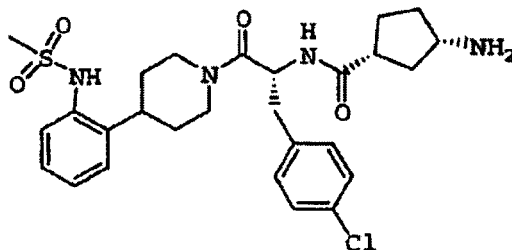
Ejemplo 2



***N*-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil) amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((2*S*)(1-metilpirrolidin-2-il))carboximida**

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2*R*)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (210 mg, 0.48 mmol), *N*-metil *S*-prolina (Bachem Company) (68 mg, 0.53 mmol), HOAT (Aldrich) (65 mg, 0.48 mmol), EDC (Aldrich) (184 mg, 0.96 mmol) y DIEA (Aldrich) (84 μ L, 0.48 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μ m, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (120 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 547 (M+1). Calculada para C₂₇H₃₅ClN₄O₄S: 546.21.

Ejemplo 3



***N*-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil) amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((3*S*,1*R*)-3-aminociclopentil))carboxamida**

ES 2 296 968 T3

Paso (a)

N-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-{(3*S*,1*R*)-3-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-ciclopentil}-carboxamida

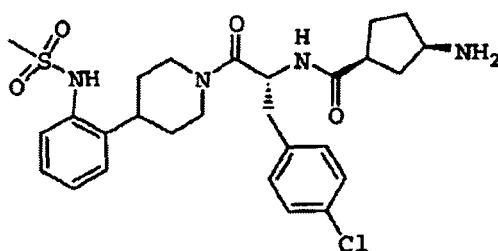
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2*R*)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (471 mg, 1.0 mmol), DIEA (Aldrich) (0.20 mL, 1.0 mmol), ácido (+)-(1*R*, 3*S*)-*N*-Boc-aminociclopentano-3-carboxílico (PepTech Corporation) (344 mg, 1.5 mmol), HOAT (Aldrich) (232 mg, 1.70 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (421 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 647 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 645 (M-1). Calculada para C₃₂H₄₃ClN₄O₆S: 647.23.

Paso (b)

N-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-{(3*S*,1*R*)-3-aminociclopentil}-carboxamida

A una botella de 50 mL de fondo redondeado se añadió *N*-[(1*R*)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-{(3*S*,1*R*)-3-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-ciclopentil}-carboximida (Paso a) (323 mg, 0.5 mmol) seguido por una soln al 50% de TFA en CH₂Cl₂ (20 mL). Después de agitar durante 2 h, el solvente se eliminó a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa [Phenomenex; 5 μm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (145 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 547 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 545 (M-1). Calculada para C₂₇H₃₅ClN₄O₄S · 1.2C₂H₅F₃O₂: C, 51.63; H, 5.49; N, 8.19. Determinado: C, 51.69; H, 5.49; N, 8.14.

Ejemplo 4



***N*-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-{(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil}-carboxamida**

Paso (a)

N-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-{(1*S*,3*R*)-3-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-ciclopentil}-carboxamida

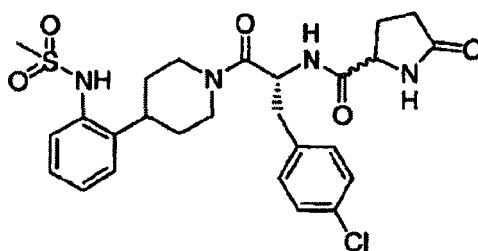
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2*R*)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (471 mg, 1.0 mmol), DIEA (Aldrich) (0.20 mL, 1.0 mmol), ácido (-)-(1*S*, 3*R*)-*N*-Boc-aminociclopentano-3-carboxílico (PepTech Corporation) (344 mg, 1.5 mmol), HOAT (Aldrich) (232 mg, 1.70 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (402 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 647 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 645 (M-1). Calculada para C₃₂H₄₃ClN₄O₆S: 647.23.

Paso (b)

N-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 Paso (b) a partir de *N*-[(1*R*)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]{(1*S*,3*R*)-3-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-ciclopentil}-carboximida (Paso a) (323 mg, 0.5 mmol) y una soln al 50% de TFA en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa [Phenomenex; 5 μ m, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (113 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 547 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 545 (M-1). Calculada para C₂₇H₃₅ClN₄O₄S: 546.21.

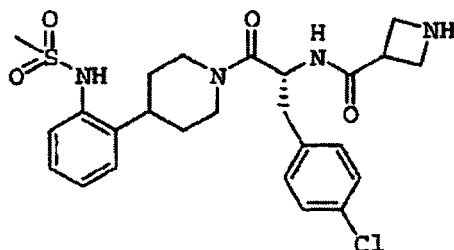
Ejemplo 5



***N*-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-(5-oxopirrolidin-2-il)carboxamida**

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2*R*)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (118 mg, 0.25 mmol), DIEA (Aldrich) (0.05 mL, 0.25 mmol), ácido DL-pirolglutámico (Aldrich) (344 mg, 0.5 mmol), HOAT (Aldrich) (68.2 mg, 0.5 mmol) y EDC (Aldrich) (95.8 mg, 0.5 mmol) en DMF (3 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (82 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 547 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 545 (M-1). Calculada para C₂₆H₃₁ClN₄O₅S: 546.17.

Ejemplo 6



***N*-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]azetidín-3-ilcarboxamida**

Paso (a)

3-{N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-carbamoil}azetidinacarboxilato de *tert*-butilo

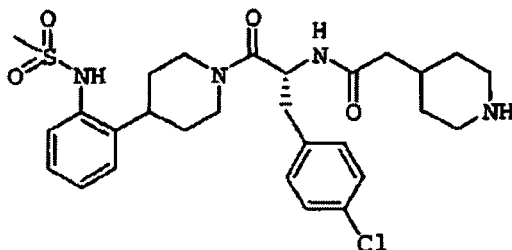
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (471 mg, 1.0 mmol), DIEA (Aldrich) (0.20 mL, 1.0 mmol), ácido Boc-azetidina-3-carboxílico (PepTech Corporation) (344 mg, 1.5 mmol), HOAT (Aldrich) (232 mg, 1.70 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH:EtOAc 1:10) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (422 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 619 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 617 (M-1). Calculada para C₃₀H₃₉ClN₄O₆S: 619.17.

Paso (b)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]azetidin-3-ilcarboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 Paso (b) a partir de 3-{N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-carbamoil}azetidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (309 mg, 0.5 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 µm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (205 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 519 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 517 (M-1). Calculada para C₂₅H₃₁ClN₄O₄S: 518.18. Análisis. Calculado para C₂₅H₃₁ClN₄O₄S·1.4C₂HF₃O₂: C, 49.20; H, 4.81; N, 8.26. Determinado: C, 49.31; H, 4.91; N, 8.25.

Ejemplo 7



N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-2-(4-piperidil)acetamida

Paso (a)

4-{N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-carbamoil}metil)-piperidinacarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (471 mg, 1.0 mmol), DIEA (Aldrich) (0.20 mL, 1.0 mmol), ácido N-Boc-piperidinacético (AstaTech, Inc.) (365 mg, 1.5 mmol), HOAT (Aldrich) (232 mg, 1.70 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (441 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 661 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 590 (M-1). Calculada para C₃₃H₄₅ClN₄O₆S: 661.25.

Paso (b)

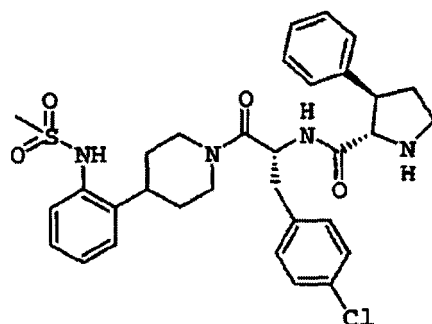
N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-2-(4-piperidil)acetamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 Paso (b) a partir de 4-{N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-carbamoil}metil)-piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (330 mg, 0.5 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante

ES 2 296 968 T3

HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μ m, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (242 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 561 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 559 (M-1). Calculada para C₂₈H₃₇ClN₄O₄S: 560.22. Análisis. Calculado para C₂₈H₃₇ClN₄O₄S·1.6C₂HF₃O₂: C, 50.40; H, 5.23; N, 7.53. Determinado: C, 50.54; H, 5.53; N, 7.75.

Ejemplo 8



N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-(2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-il)carboxamida

Paso (a)

2-{N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}-(2S,3R)-3-fenilpirrolidinacarboxilato de fluoren-9-ilmetilo

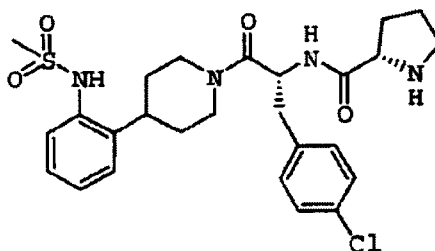
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (471 mg, 1.0 mmol), DIEA (Aldrich) (0.20 mL, 1.0 mmol), Fmoc-L-transPro (RSP Amino Acid Analogues, Inc.) (620 mg, 1.5 mmol), HOAT (Aldrich) (232 mg, 1.70 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (554 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 831 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 829 (M-1). Calculada para C₄₇H₄₇ClN₄O₆S: 831.42.

Paso (b)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-(2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-il)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento de Sheppeck, J. E. *et al.*, (*Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5329-5333) utilizando 2-{N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}-(2S,3R)-3-fenilpirrolidinacarboxilato de fluoren-9-ilmetilo (Paso a) (415 mg, 0.5 mmol), THF (10 mL), n-octanetiol (Aldrich) (876 mg, 6 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (Aldrich) (5 mg, 0.03mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 25°C y el solvente orgánico se eliminó a vacío. Al residuo se añadió Et₂O (20 mL) dando como resultado la precipitación del compuesto. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con hexano para proporcionar un sólido amarillo. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μ m, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (187 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 609 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 607 (M-1). Calculada para C₃₂H₃₇ClN₄O₄S: 608.22. Análisis. Calculado para C₃₂H₃₇ClN₄O₄S·1.4C₂HF₃O₂: C, 54.37; H, 5.03; N, 7.29. Determinado: C, 54.26; H, 5.19; N, 7.41.

Ejemplo 9



N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]-(2S)pirrolidin-2-il)carboxamida

Paso (a)

2-[N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil]-(2S)pirrolidinacarboxilato de *tert*-butilo

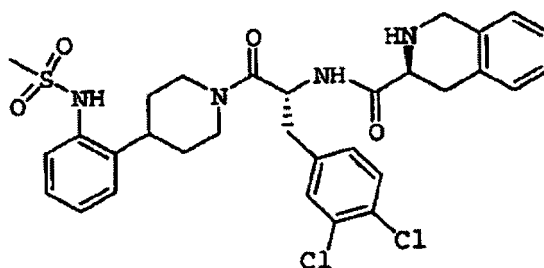
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso (f) utilizando (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-{2-[(metilsulfonil)-amino]fenil}piperidil)propan-1-ona (Ejemplo 1, Paso g) (471 mg, 1.0 mmol), DIEA (Aldrich) (0.20 mL, 1.0 mmol), Boc-ProOH (Fisher Scientific) (323 mg, 1.5 mmol), HOAT (Aldrich) (232 mg, 1.70 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (428 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 633 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 631 (M-1). Calculada para $C_{31}H_{41}ClN_4O_6S$: 633.20.

Paso (b)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]-(2S)pirrolidin-2-il)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Paso (b) a partir de 2-[N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2[(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil]-(2S)pirrolidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (315 mg, 0.5 mmol) y TFA al 50% en CH_2Cl_2 (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μ m, 250x21.2 mm; CH_3CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H_2O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH_3CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (101 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 533 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 531 (M-1). Calculada para $C_{26}H_{33}ClN_4O_4S$: 532.19. Análisis. Calculado para $C_{26}H_{33}ClN_4O_4S \cdot 1.2C_2HF_3O_2$: C, 50.92; H, 5.15; N, 8.36. Determinado: C, 50.82; H, 5.32; N, 8.38.

Ejemplo 10



((3S)(3-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolil))-N-[(1R)-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{2-[metilsulfonil)-amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carboxamida

Paso (a)

N-[(1*R*)-1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-2-(4-{2-[metilsulfonyl]amino}fenil)-piperidil)-2-oxoetil](*tert*-butoxi)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Paso (f) utilizando 4-{2-[metilsulfonyl]amino}fenil}piperidina (Ejemplo 1 Paso e) (0.9 g, 3.1 mmol), Boc-D-3,4-diCl-Phe-OH (Advanced ChemTech) (1.04 g, 3.01 mmol), EDC (Advanced ChemTech) (0.89 g, 4.65 mmol), HOAT (Aldrich) (0.42 g, 3.1 mmol) y TEA (Aldrich) (0.65 mL, 4.65 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1 después EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.6 g). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 570 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 568 (M-1). Calculada para C₂₆H₃₃Cl₂N₃O₅S: 570.53.

Paso (b)

(3*S*)-3-{*N*-[(1*R*)-1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-2-(4-{2-[metilsulfonyl]amino}fenil)-piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

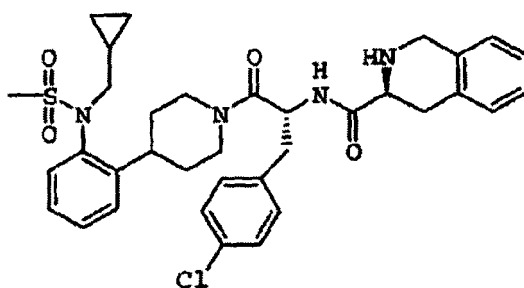
A una botella de fondo redondeado equipada con agitación se añadió *N*-[(1*R*)-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{2-[metilsulfonyl]amino}fenil)-piperidil)-2-oxoetil](*tert*-butoxi)carboxamida (Paso a) (0.455 g, 0.8 mmol) y una solución saturada de HCl anhidro en EtOAc (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a vacío para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en DMF (10 mL), se agitó a 0°C y se trató con Boc-L-TicOH (Advanced ChemTech) (0.25 g, 0.9 mmol), HOAT (Aldrich) (0.122 g, 0.9 mmol), TEA (Aldrich) (0.188 mL, 1.35 mmol) después EDC (Advanced ChemTech) (0.26 g, 1.35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con NaHCO₃ satd (50 mL), NaCl satd (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1 después EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (0.54 g). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 729 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 727 (M-1). Calculada para C₃₆H₄₂Cl₂N₄O₆S: 728.22.

Paso (c)

((3*S*)-(3-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolil))-*N*-[(1*R*)-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{2-[metilsulfonyl]amino}fenil)piperidil)-2-oxoetil]-carboxamida

A una botella de 150 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió (3*S*)-3-{*N*-[(1*R*)-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{2-[metilsulfonyl]amino}fenil)-piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso b) (0.54 g, 0.74 mmol) seguido por una solución saturada de HCl en EtOAc (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a vacío a un sólido blanco. La recrystalización de MeOH:Et₂O (1:20) proporcionó el compuesto del título (sal de HCl) como un sólido blanco (0.3 g). PF 181°C (descompuesto). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 629 (M+1); (ESI, ión neg.) *m/z*: 627 (M-1). Calculada para C₃₁H₃₄Cl₂N₄O₄S: 628.17. Análisis. Calculado para C₃₁H₃₄Cl₂N₄O₄S·HCl·H₂O: C, 51.71; H, 5.74; N, 7.78; Cl, 14.77. Determinado: C, 51.66; H, 5.39; N, 7.49; Cl, 15.07.

Ejemplo 11



***N*-[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonyl)amino]-fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-(3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolil)carboxamida**

Paso (a)

4-{2-[(Ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidinacarboxilato de tert-butilo

A una botella de 100 mL de fondo redondeado se añadió carboxilato de *tert*-butil 4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}piperidina (Ejemplo 1 Paso d) (1.9 gramos, 5.4 mmol) y DMF (Aldrich) (30 mL). La solución se agitó magnéticamente de forma vigorosa a 25°C en una atmósfera de N₂ y se trató en partes con NaH como una dispersión al 60% en aceite mineral (Aldrich) (150 mg, 6.4 mmol). Después de que cesara la evolución del gas, se introdujo (bromometil)ciclopropano (Aldrich) (675 µL, 940 mg, 7.0 mmol) a través de una jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 h. La reacción se extinguió mediante adición cuidadosa de NH₄Cl satd (150 mL) y se extrajo con EtOAc (400 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (150 mL), NaCl satd (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título como una espuma amarilla (2.2 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 409 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 407 (M-1). Calculada para C₂₁H₃₂N₂O₄S: 408.56.

Paso (b)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidil)-2-oxoetil](tert-butoxi)carboxamida

A una botella de 100 mL de fondo redondeado se añadió 4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidina carboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (2.2 g, 5.4 mmol) y CH₂Cl₂ (20 mL). La solución se agitó magnéticamente y se trató con TFA (Aldrich) (20 mL). Después de agitar 20 min, la mezcla se concentró a vacío. La película amarilla resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (150 mL) y NaHCO₃ satd (50 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl satd (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro (1.7 g).

A una botella distinta de 100 mL de fondo redondeado se añadió Boc-p-Cl-D-PheOH (PepTech Corporation) (2.14 g, 7.17 mmol), DMF (10 mL), y CH₂Cl₂ (10 mL). La solución se agitó magnéticamente a 25°C y se trató con DIEA (Aldrich) (3.13 mL, 18.2 mmol), seguida por hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (PerSeptive Biosystems) (2.72 g, 7.17 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 10 min y después se trató con una solución del aceite incoloro preparado en el párrafo anterior (1.7 g, 5.5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (300 mL) y se lavó con agua (75 mL), H₃PO₄ 1 M (75 mL), NaHCO₃ satd (75 mL), y NaCl satd (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc:hexano 3:10) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1.99 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 590 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 588 (M-1). Calculada para C₃₀H₄₀ClN₃O₅S: 590.17.

Paso (c)

3-[N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidil)-2-oxoetil]carbamoi]l](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

A una botella de 10 mL de fondo redondeado se le añadió N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidil)-2-oxoetil](*tert*-butoxi)carboxamida (Paso b) (450 mg, 0.76 mmol) y CH₂Cl₂ (3 mL). La solución se agitó magnéticamente y se trató con TFA (Aldrich) (3 mL). Después de agitar 25 min, la mezcla se concentró a vacío a una película amarilla. La película se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó con NaHCO₃ satd (2 x 25 mL), y NaCl satd (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir una espuma blanca (430 mg). La espuma se disolvió en THF (20 mL), se añadió a una botella de 100 mL de fondo redondeado y se agitó magnéticamente. La solución se trató con EDC (Aldrich) (259 mg, 1.35 mmol), seguido por HOBT (Aldrich) (267 mg, 1.98 mmol) y Boc-L-TicOH (PepTech Corporation) (305 mg, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 25°C, y se concentró a vacío a un residuo amarillo. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y H₃PO₄ 1 M (75 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con Na₂CO₃ al 10% (75 mL), NaCl satd (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para producir un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH:EtOAc:hexano 10:25:65) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (480 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 749 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 747 (M-1). Calculada para C₄₀H₄₉ClN₄O₆S: 749.36.

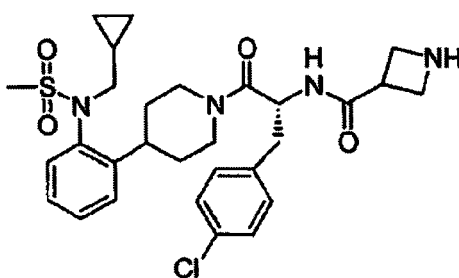
Paso (d)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidil)-2-oxoetil]l](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida

A una botella de 250 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió 3-[N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidil)-2-oxoetil]carbamoi]l](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso c) (1.9 g, 2.5 mmol) seguido por una soln saturada de HCl en EtOAc (150 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después concentrada a vacío hasta 75 mL,

proporcionando un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar la sal de HCl como un sólido blanco (0.93 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 649 (M+1). Calculada para $C_{35}H_{41}ClN_4O_4S$: 648.25. Análisis. Calculado para $C_{35}H_{41}ClN_4O_4S \cdot 1.1HCl \cdot 1.1H_2O$: C, 59.28; H, 6.30; N, 7.90; Cl, 10.50 Determinado: C, 58.95; H, 6.3; N, 7.86; Cl, 10.29. PF 190-200°C.

Ejemplo 12



N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]azetidina-3-carboxamida

Paso (a)

3-{N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoyl}azetidina-carboxilato de tert-butilo

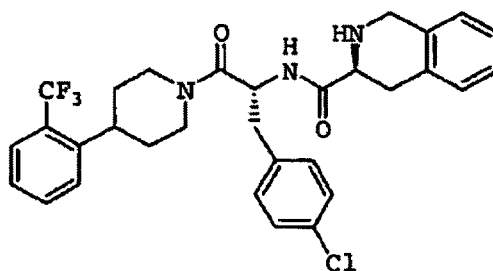
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 (Paso c) utilizando N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil](*tert*-butoxi)carboxamida (Ejemplo 11 Paso b) (450 mg, 0.76 mmol) y TFA al 50% en CH_2Cl_2 (6 mL), seguido por EDC (Aldrich) (259 mg, 1.35 mmol), HOBT (Aldrich) (270 mg, 2.0 mmol) y ácido N-Boc-azetidina-4-carboxílico (Pep-Tech Corporation) (220 mg, 1.1 mmol) en THF (20 mL). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH:EtOAc:hexano 10:25:65) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (365 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 673 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 671 (M-1). Calculada para $C_{34}H_{45}ClN_4O_6S$: 673.26.

Paso (b)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]azetidina-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) utilizando 3-{N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoyl}azetidina-carboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (565 mg, 0.84 mmol) y TFA al 50% en CH_2Cl_2 (6 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [columna YMC-Pack ODS-AM 250 x 20 mm, 5 μ m, CH_3CN (TFA al 0.1%) del 40% al 75% en H_2O (TFA al 0.1%) durante 10 min] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como un sólido blanco amorfo (420 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 573 (M+1). Calculada para $C_{29}H_{37}ClN_4O_4S$: 572.22. Análisis. Calculado para $C_{29}H_{37}ClN_4O_4S \cdot 1.7C_2HF_3O_2$: C, 50.74; H, 5.09; N, 7.30; S, 4.18. Determinado: C, 50.47; H, 5.03; N, 7.36; S, 4.28.

Ejemplo 13



N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}etil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolil))carboxamida

Paso (a)

4-[2-(Trifluorometil)fenil]-1,2,5,6-tetrahidropiridina-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Preparación A utilizando ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (Aldrich) (1.89 g, 10 mmol), 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-1,2,5,6-tetrahidropiridina-carboxilato de *tert*-butilo [preparado mediante el método de Wustrow, D. J. y Wise, L.D., *Synthesis*, 1991, 993-995, a partir de *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (Aldrich), LDA (Aldrich) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (Aldrich)] (3.64 g, 11 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (Strem Chemicals) (0.578 g, 0.5 mmol), LiCl (Aldrich) (1.27 g, 30 mmol), y Na₂CO₃ (Aldrich) (2.46 g, 30 mmol) en agua (15 mL) y DME (20 mL). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:EtOAc 5:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (2.01 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 328 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 326 (M-1). Calculada para C₁₇H₂₀F₃NO₂: 327.34.

Paso (b)

4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidinacarboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Preparación B a partir de 4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2,5,6-tetrahidropiridinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (1.96 g, 6.0 mmol) y Pd/C al 10% (Aldrich) (0.5 g) en EtOH (30 mL) en H₂ a 50 psi. El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (1.87). MS (ESI, ión pos.) m/z: 330 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 328 (M-1). Calculada para C₁₇H₂₂F₃NO₂: 329.36.

Paso (c)

Clorhidrato de 4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso e) a partir de 4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso b) (1.64 g, 5 mmol) y HCl satd en EtOAc (50 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (1.32 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 230 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 228 (M-1). Calculada para C₁₂H₁₅ClF₃N: 265.70.

Paso (d)

N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}etil)(tert-butoxi)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) a partir de clorhidrato de 4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidina (Paso c) (0.792 g, 3.0 mmol), DIEA (0.54 mL, 3.0 mmol), Boc-p-Cl-D-PheOH (PepTech Corporation) (1.36 g, 4.5 mmol), HOAT (Aldrich) (0.615 g, 4.5 mmol) y EDC (Aldrich) (0.864 g, 4.5 mmol) en DMF (5 mL). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:EtOAc 5:2) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (1.06 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 511 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 509 (M-1). Calculada para C₂₆H₃₀ClF₃N₂O₃: 510.98.

ES 2 296 968 T3

Paso (e)

Clorhidrato de (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}propan-1-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso e) a partir de N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}etil)(*tert*-butoxi)carboxamida (Paso d) (1.02 g, 2.0 mmol) y HCl satd en EtOAc (50 mL). EL compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.89 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 411 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 409 (M-1). Calculada para C₂₁H₂₂ClF₃N₂O: 410.14.

Paso (f)

3-[N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}etil)carbamoil](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

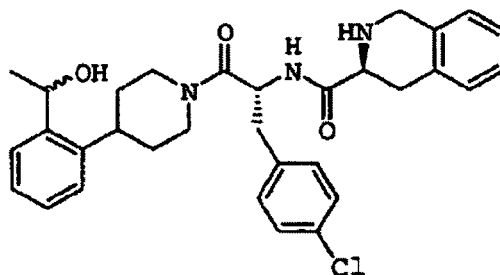
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) a partir de clorhidrato de (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}propan-1-ona (Paso e) (890 mg, 2.0 mmol), DIEA (0.40 mL, 2.0 mmol), Boc-L-TicOH (Bachem Company) (544 mg, 2.8 mmol), HOAT (Aldrich) (382 mg, 2.8 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:EtOAc 5:2) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (702 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 670 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 668 (M-1). Calculada para C₃₆H₃₉ClF₃N₃O₄: 669.26.

Paso (g)

Trifluoroacetato de N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}etil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) a partir de 3-[N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}etil)carbamoil](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso f) (335 mg, 0.5 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 µm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como un sólido blanco (202 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 570 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 568 (M-1). Calculada para C₃₁H₃₁ClF₃N₃O₂: 569.21.

Ejemplo 14



N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-{4-[2-(hidroxietil)fenil]-piperidil}-2-oxoetil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

Paso (a)

4-(2-Acetilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinacarboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Preparación A utilizando ácido 2-acetilfenilborónico (Aldrich) (1.63 g, 10 mmol), 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-1,2,5,6-tetrahidropiridina-carboxilato de *tert*-butilo [preparado mediante el método de Wustrow, D. J. y Wise, L. D., *Synthesis*, 1991, 993-995, a partir de *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (Aldrich), LDA (Aldrich) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (Aldrich)] (3.64 g, 11 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (Strem Chemicals) (0.578 g, 0.5 mmol), LiCl (Aldrich) (1.27 g, 30 mmol), y Na₂CO₃ (Aldrich) (2.46 g, 30 mmol) en agua (15 mL) y DME (20 mL). La purificación mediante cromatografía de

ES 2 296 968 T3

gel de sílice (hexano:EtOAc 5:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (1.77 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 302 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 300 (M-1). Calculada para $C_{18}H_{23}NO_3$: 301.38.

5 Paso (b)

4-[2-(Hidroxietil)fenil]-piperidinacarboxilato de tert-butilo

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Preparación B a partir de 4-(2-acetilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (1.51 g, 5.0 mmol) y Pd/C al 10% (Aldrich) (0.5 g) en MeOH (30 mL) en H_2 a 50 psi durante 48 h. El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (1.49 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 306 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 304 (M-1). Calculada para $C_{18}H_{27}NO_3$: 305.41.

15 Paso (c)

Clorhidrato de 1-(2-(4-piperidil)fenil)etan-1-ol

20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso e) a partir de 4-[2-(hidroxietil)fenil]-piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso b) (1.22 g, 4.0 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc (50 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.96 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 206 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 204 (M-1). Calculada para $C_{13}H_{19}NO$: 205.15.

25 Paso (d)

N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-{4-[2-(hidroxietil)fenil]piperidil}-2-oxoetil)(tert-butoxi)carboxamida

30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) a partir de clorhidrato de 1-(2-(4-piperidil)fenil)etan-1-ol (Paso c) (0.72 g, 3.0 mmol), DIEA (0.54 mL, 3.0 mmol), Boc-p-Cl-D-PheOH (PepTech Corporation) (1.36 g, 4.5 mmol), HOAT (Aldrich) (0.615 g, 4.5 mmol) y EDC (Aldrich) (0.864 g, 4.5 mmol) en DMF (5 mL). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (1.09 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 487 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 485 (M-1). Calculada para $C_{27}H_{35}ClN_2O_4$: 486.23.

35

Paso (e)

Clorhidrato de (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-{4-[2-(hidroxietil)fenil]piperidil}propan-1-ona

40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso e) a partir de N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(hidroxietil)fenil]piperidil}-2-oxoetil)(*tert*-butoxi)carboxamida (Paso d) (0.976 g, 2.0 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc (30 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.846 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 387 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 385 (M-1). Calculada para $C_{22}H_{27}ClN_2O_2$: 386.18.

45

Paso (f)

3-[N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-{4-[2-(hidroxietil)fenil]piperidil}-2-oxoetil)carbamoil](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

50 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) a partir de clorhidrato de (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-{4-[2-(hidroxietil)fenil]piperidil}propan-1-ona (Paso e) (846 mg, 2.0 mmol), DIEA (0.40 mL, 2.0 mmol), Boc-L-TicOH (Bachem Company) (544 mg, 2.8 mmol), HOAT (Aldrich) (382 mg, 2.8 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg, 2.84 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (739 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 646 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 644 (M-1). Calculada para $C_{37}H_{44}ClN_3O_5$: 645.30.

60 Paso (g)

N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-{4-[2-(hidroxietil)fenil]piperidil}-2-oxoetil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil))carboxamida

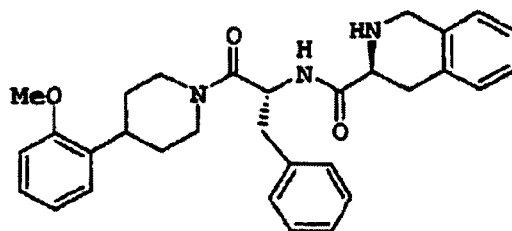
65 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) a partir 3-[N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(hidroxietil)fenil]piperidil}-2-oxoetil)carbamoil]-((3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Paso f) (323 mg, 0.5 mmol) y TFA al 50% en CH_2Cl_2 (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μ m, 250x21.2 mm; CH_3CN (TFA al 0.1%)

ES 2 296 968 T3

del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como un sólido blanco (145 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 546 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 544 (M-1). Calculada para C₃₂H₃₆ClN₃O₃: 545.24.

Ejemplo 15

(Ejemplo de Referencia)



((3S)-(3-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolil)-N-((1R)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidil]-2-oxo-1-benciletil)carboxamida

Paso (a)

N-((1R)-2-[4-(2-Metoxifenil)-piperidil]-2-oxo-1-benciletil)(tert-butoxi)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) utilizando 4-(2-metoxifenil) piperidina (Maybridge) (2.68 g, 0.014 mol), Boc-D-PheOH (Advanced ChemTech) (3.71 g, 0.014 mol), HOAT (Aldrich) (1.9 g, 0.014 mol) y EDC (Advanced ChemTech) (4.02 g, 0.021 mol). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (5.0 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 439 (M+1). Calculada para C₂₆H₃₄N₂O₄: 438.56.

Paso (b)

((3S)-3-N-((1R)-2-[4-(2-Metoxifenil)-piperidil]-2-oxo-1-benciletil)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

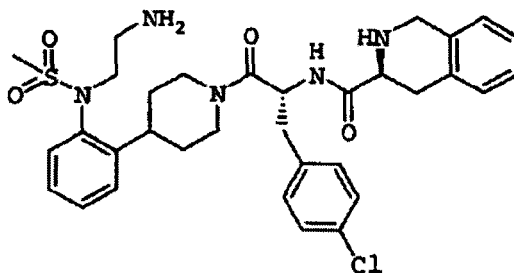
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (Paso b) utilizando N-((1R)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidil]-2-oxo-1-benciletil)(tert-butoxi)carboxamida (Paso a) (5.0 g, 11 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc (70 mL) lo que proporcionó un sólido blanco (4.11 g, 100%). Una parte del sólido blanco (1.2 g, 3.2 mmol) se trató con Boc-L-TicOH (Advanced ChemTech) (0.887 g, 3.2 mmol), HOAT (Aldrich) (0.435 g, 3.2 mmol), TEA (Aldrich) (0.67 mL, 4.8 mmol) y EDC (Advanced ChemTech) (0.92 g, 4.8 mmol). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1 después EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (1.4 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 598 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 596 (M-1). Calculada para C₃₆H₄₃N₃O₅: 597.32.

Paso (c)

((3S)(3-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolil)-N-((1R)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidil]-2-oxo-1-benciletil)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) a partir de ((3S)-3-N-((1R)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidil]-2-oxo-1-benciletil)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo (Paso b) (1.4 g, 2.34 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (80 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (0.5 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 498 (M+1). Calculada para C₃₁H₃₅N₃O₃: 497.27.

Ejemplo 16



N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-Aminoetil) (metilsulfonil) amino]fenil}-piperidil)-1-(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil] ((3S) (3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil) -carboxamida

Paso (a)

4-(2-{[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)etil](metilsulfonil)-amino]fenil)piperidinacarboxilato de tert-butilo

A una botella de 250 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió 4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 1 Paso d) (2.12 g, 6.0 mmol), DMF (100 mL), ftalimida de N-(2-bromoetil) (Aldrich) (4.57 g, 18 mmol) y K_2CO_3 (Aldrich) (7.45 g, 54 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante 24 h, se filtró y se concentró a vacío para producir un aceite amarillo. El aceite se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc en THF (100 mL), se lavó con HCl 0.1 M (100 mL), NaCl satd (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (1.98 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 528 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 526 (M-1). Calculada para $C_{27}H_{33}N_3O_6S$: 527.21.

Paso (b)

Clorhidrato de 2-{2-[(metilsulfonil)(2-(4-piperidil)fenil)amino]etil}isoindolina-1,3-diona

A una botella de 150 mL de fondo redondeado equipada con agitación se la añadió 4-(2-{[2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil](metilsulfonil)-amino]fenil)piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (1.58 g, 3 mmol) y EtOAc (5 mL). La mezcla se trató con una solución satd de HCl anhidro en EtOAc (70 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El solvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (1.38 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 428 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 426 (M-1). Calculada para $C_{22}H_{25}N_3O_4S$: 427.16.

Paso (c)

N-{(1R)-2-[4-(2-{[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)etil](metilsulfonil)-amino]fenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil}(tert-butoxi)carboximida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) a partir de clorhidrato de 2-{2-[(metilsulfonil)(2-(4-piperidil)fenil)amino]etil}isoindolina-1,3-diona (Paso b) (1.28 g, 2.8 mmol), DIEA (0.54 mL, 3.0 mmol), Boc-p-Cl-D-PheOH (PepTech Corporation) (1.36 g, 4.5 mmol), HOAT (Aldrich) (0.615 g, 4.5 mmol) y EDC (Aldrich) (0.864 g, 4.5 mmol) en DMF (15 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 1:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (1.83 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 709 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 707 (M-1). Calculada para $C_{36}H_{41}ClN_4O_7S$: 708.24.

Paso (d)

Clorhidrato de 2-{2-[(2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoil](4-piperidil)}fenil)-(metilsulfonil)amino]etil}isoindolina-1,3-diona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el (Paso b) a partir de N-{(1R)-2-[4-(2-{[2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil](metilsulfonil)-amino]fenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil}(*tert*-butoxi)carboximida (Paso c) (1.77 g, 2.5 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc (50 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (1.61 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 609 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 607 (M-1). Calculada para $C_{31}H_{34}Cl_2N_4O_5S$: 645.60.

Paso (e)

3-(N-[(1R)-2-[4-(2-{[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)etil](metilsulfonyl)-amino]fenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) utilizando clorhidrato de 2-{2-[(2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoil](4-piperidil)} fenil)-(metilsulfonyl)amino]etil}isoindolina-1,3-diona (Paso d) (643 mg, 1.0 mmol), DIEA (0.20 mL, 1.0 mmol), Boc-L-TicOH (Bachem Company) (394 mg, 1.42 mmol), HOAT (Aldrich) (232 mg, 1.70 mmol) y EDC (Aldrich) (544 mg; 2.84 mmol) en DMF (5 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 3:2) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (628 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 868 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 866 (M-1). Calculada para C₄₆H₅₀ClN₅O₈S: 867.31.

Paso (f)

3-{N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-Aminoetil)(metilsulfonyl)-amino]-fenil}-piperidil)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

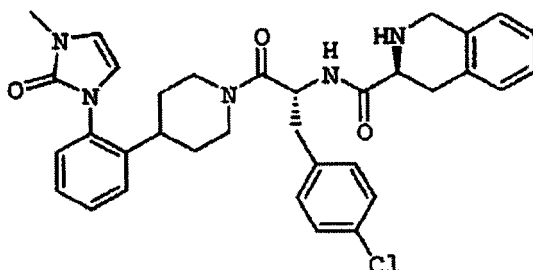
A una botella de 50 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió una solución de 3-(N-[(1R)-2-[4-(2-{[2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil](metilsulfonyl)-amino]fenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Paso e) (433.5 mg, 0.5 mmol) en EtOH:1,2-dicloroetano 3:1 (15 mL) seguido por hidracina (Aldrich) (49 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 horas. Los solventes orgánicos se eliminaron a vacío para proporcionar un sólido blanco que se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ satd (20 mL) y NaCl satd (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (349 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 738 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 736 (M-1). Calculada para C₃₈H₄₈ClN₅O₆S: 737.30.

Paso (g)

N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-Aminoetil)(metilsulfonyl)amino]fenil}-piperidil)-1-(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)-carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) a partir de 3-{N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-aminoetil)(metilsulfonyl)-amino]-fenil}-piperidil)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso f) (294.8 mg, 0.4 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como un sólido blanco (224 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 638 (M+1); (ESI, ión neg.) m/z: 636 (M-1). Calculada para C₃₃H₄₀ClN₅O₄S: 637.25. Análisis. Calculado para C₃₃H₄₀ClN₅O₄S·2.5 C₂HF₃O₂: C, 49.43; H, 4.64; N, 7.41; Determinado: C, 49.39; H, 4.78; N, 7.58.

Ejemplo 17



((3S)(3-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolil))-N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(3-metil-2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}-2-oxoetil)carboxamida

Paso (a)

4-(2-[[2,2-Dimetoxietil)metil-amino]carbonilamino]-fenil)piperidinacarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según los procedimientos descritos en WO01/44230, Wong, O. *et al.*, (*Heterocycles* 1987, 26, 3153-8) y Ciufolini y Xi, *J. Org. Chem.*, 62, 2320-21 (1997). A una botella de 50 mL de fondo redondeado equipada con agitación se le añadió la Preparación B (0.85 g, 3.08 mmol), carbonato de N,N'-disuccinimidilo (Aldrich) (1.57 g, 6.16 mmol) y DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de metilaminoacetaldehído dimetilacetal (1.0 mL, 7.78 mmol) (Aldrich) en DMF:CH₂Cl₂ 5:2 (7 mL) a través de una jeringuilla y se continuó con la agitación durante 12 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ satd (40 mL), NaCl satd (40 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1 luego EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (1.04 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 422 (M+1). Calculada para C₂₂H₃₅N₃O₅: 421.26.

Paso (b)

N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-{4-[2-(3-metil-2-oxo(4-imidazolinil))-fenil]-piperidil}-2-oxoetil)(*tert*-butoxi)carboximida

A una botella de 150 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió 4-(2-[[2,2-dimetoxietil)metil-amino]carbonilamino]-fenil)piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (1.4 g, 3.3 mmol) y una soln acuosa de TFA al 50% (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL), se agitó a 0°C y se trató con Boc-p-Cl-D-PheOH (Advanced ChemTech) (0.94 g, 3.15 mmol), HOBT (Novabiochem) (0.425 g, 3.15 mmol), TEA (Aldrich) (0.44 mL, 3.15 mmol) y EDC (Advanced ChemTech) (0.91 g, 4.7 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (60 mL) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ satd (50 mL), NaCl satd (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.55 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 539 (M+1). Calculada para C₂₉H₃₅ClN₄O₄: 538.23.

Paso (c)

(3S)-3-[N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-{4-[2-(3-metil-2-oxo(4-imidazolinil))-fenil]piperidil}-2-oxoetil)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

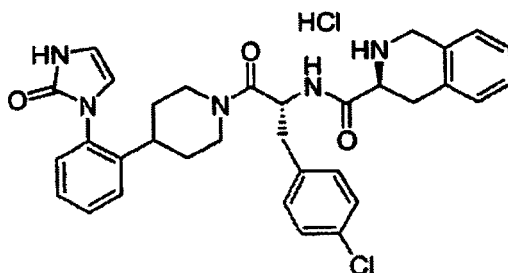
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (Paso b) utilizando N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(3-metil-2-oxo(4-imidazolinil))-fenil]piperidil}-2-oxoetil)(*tert*-butoxi)carboximida (Paso b) (0.237 g, 0.44 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc, seguido por Boc-L-TicOH (Advanced ChemTech) (0.123 g, 0.44 mmol), HOAT (Aldrich) (0.06 g, 0.44 mmol), TEA (Aldrich) (0.06 mL, 0.044 mmol) y EDC (Advanced ChemTech) (0.126 g, 0.66 mmol) en DMF (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc después MeOH:EtOAc 1:9) proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (0.12 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 698 (M+1). Calculada para C₃₉H₄₄ClN₅O₅: 697.30.

Paso (d)

((3S)(3-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolil))-N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(3-metil-2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}-2-oxoetil)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (Paso c) a partir de (3S)-3-[N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(3-metil-2-oxo(4-imidazolinil))-fenil]piperidil}-2-oxoetil)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Paso c) (0.12 g, 0.17 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc (50 mL). La recristalización del CH₂Cl₂:Et₂O 1:10 proporcionó el compuesto del título (sal de HCl) como un sólido blanco (0.06 g). PF 178°C (descompuesto). MS (ESI, ión pos.) m/z: 598 (M+1). Calculada para C₃₄H₃₆ClN₅O₃: 597.25. Análisis. Calculado para C₃₄H₃₆ClN₅O₃·HCl·1.25H₂O: C, 62.15, H, 6.06; N, 10.66; Cl, 10.79. Determinado: C, 62.20, H, 6.02; N, 10.68; Cl, 10.65.

Ejemplo 18



((3S) (3-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolil)) -N- ((1R) -1- [(4-clorofenil)metil] -2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil] piperidil}etil) carboxamida

Paso (a)

4-(2-[[2,2-Dimetoxietil]amino]-carbonilamino)fenil)piperidinacarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 (Paso a) WO01/44230, Wong, O. *et al.*, (*Heterocycles* 1987, 26, 3153-8) y Ciufolini y Xi, *J. Org. Chem.*, 62, 2320-21 (1997), a partir de 4-(2-aminofenil)piperidina carboxilato de *tert*-butilo (0.85 mg, 3.08 mmol), carbonato de N,N'-disuccinimido (Aldrich) (1.57 g, 6.16 mmol) y aminoacetilaldehído dimetilacetal (Aldrich) (1.0 mL, 9.18 mmol). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1 luego EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0.742 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 408 (M+1). Calculada para C₂₁H₃₃N₃O₅: 407.24.

Paso (b)

N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]-piperidil}etil)(*tert*-butoxi)carboximida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 (Paso b) utilizando 4-(2-[[2,2-dimetoxietil]amino]-carbonilamino)-fenil)piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (0.742 g, 1.82 mmol) y una soln acuosa de TFA al 50% (20 mL) seguido por Boc-p-Cl-D-PheOH (Advanced ChemTech) (0.545 g, 1.82 mmol), EDC (Advanced ChemTech) (0.523 g, 2.73 mmol), HOBT (Novabiochem) (0.246 g, 1.82 mmol) y TEA (Aldrich) (0.25 mL, 1.82 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100% luego MeOH:EtOAc 1:9) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.675 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 525 (M+1). Calculada para C₂₈H₃₃ClN₄O₄: 524.22.

Paso (c)

(3S)-3-[N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}etil)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

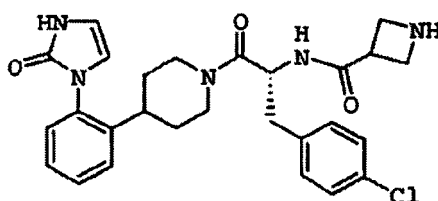
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (Paso b) utilizando N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]-piperidil}etil)(*tert*-butoxi)carboximida (Paso b) (0.283 g, 0.54 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc, seguido por Boc-L-TicOH (Advanced ChemTech) (0.18 g, 0.65 mmol), EDC (Advanced ChemTech) (0.155 g, 0.81 mmol), HOBT (Novabiochem) (0.073 g, 0.54 mmol) y TEA (Aldrich) (0.075 mL, 0.54 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100% después MeOH:EtOAc 1:9) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (0.3 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 684 (M+1). Calculada para C₃₈H₄₂ClN₅O₅: 683.29.

Paso (d)

((3S)(3-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolil))-N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}etil)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (Paso c) a partir de (3S)-3-[N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}etil)carbamoyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Paso c) (0.3 g, 0.44 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc (20 mL). La recristalización del MeOH:Et₂O 1:20 proporcionó el compuesto del título (sal de HCl) como un sólido blanco (0.15 g). PF 191°C (descompuesto). MS (ESI, ión pos.) m/z: 584 (M+1). Calculada para C₃₃H₃₄ClN₅O₃: 597.25. Análisis. Calculado para C₃₃H₃₄ClN₅O₃·HCl·2.25H₂O: C, 59.95; H, 6.02; N, 10.59; Cl, 10.73. Determinado: C, 59.93; H, 5.83; N, 10.45; Cl, 10.57.

Ejemplo 19



N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]-piperidil}etil)azetidina-3-ilcarboxamida

Paso (a)

3-[N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}etil)carbamoyl]azetidina-carboxilato de *tert*-butilo

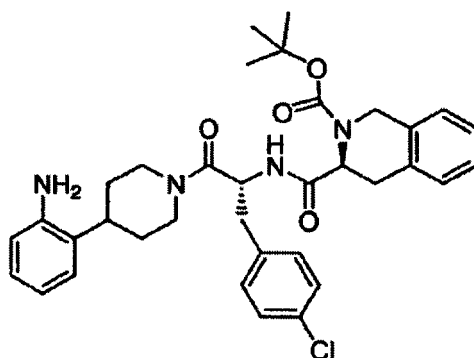
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (Paso b) utilizando N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}etil)(*tert*-butoxi)carboximida (Ejemplo 18, Paso b) (0.227 g, 0.433 mmol) y HCl satd en EtOAc (20 mL), seguido por ácido Boc-azetidina-3-carboxílico (PepTech Corporation) (0.105 g, 0.52 mmol), EDC (Advanced ChemTech) (0.125 g, 0.65 mmol), HOBT (Novabiochem) (0.058 g, 0.433 mmol) y TEA (Aldrich) (0.058 mL, 0.433 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100% después MeOH:EtOAc 1:9) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (0.2 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 608 (M+1). Calculada para C₃₂H₃₈ClN₅O₅: 607.26.

Paso (b)

N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]-piperidil}etil)azetidina-3-ilcarboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 (Paso b) utilizando 3-[N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil))fenil]piperidil}etil)carbamoyl]azetidina-carboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (0.2 g, 0.33 mmol) y HCl anhidro satd en EtOAc (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 µm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como un sólido blanco (0.02 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 508 (M+1). Calculada para C₂₇H₃₀ClN₅O₃: 507.20.

Ejemplo 20



3-(N-((1R)-2-[4-(2-Aminofenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil}carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

Paso (a)

4-{2-[(Fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]fenil}piperidina-carboxilato de tert-butilo

A una botella de 250 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió la Preparación B (5.52 g, 20 mmol) seguido por 1,2-dicloroetano (100 mL) y DIEA (Aldrich) (4.4 mL, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, después se trató con 9-fluorenilmetilcloroformato (Aldrich) (5.69 g, 22 mmol). Después de agitar durante 8 h a temperatura ambiente, la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl satd (60 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl satd, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 5:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (8.96 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 499 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 497 (M-1). Calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: 498.25.

Paso (b)

Clorhidrato de (fluoren-9-ilmetoxi)-N-(2-(4-piperidil)fenil)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 (Paso b) a partir de 4-{2-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]fenil}piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (7.49 g, 15 mmol) y HCl anhidro saturado en EtOAc (50 mL). EL compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (6.51 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 399 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 397 (M-1). Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 398.20.

Paso (c)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil](tert-butoxi)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) a partir de clorhidrato de (fluoren-9-ilmetoxi)-N-(2-(4-piperidil)fenil)carboxamida (Paso b) (6.51 g, 15 mmol), DIEA (2.7 mL, 15 mmol), Boc-p-Cl-D-PheOH (PepTech Corporation) (6.8 g, 22.5 mmol), HOAT (Aldrich) (3.1 g, 22.5 mmol) y EDC (Aldrich) (4.32 g, 22.5 mmol) en DMF (25 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 3:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (6.87 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 680 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 678 (M-1). Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_5$: 679.28.

Paso (d)

Clorhidrato de N-(2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoil](4-piperidil)}fenil)(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 (Paso b) a partir de N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil](*tert*-butoxi)carboxamida

(Paso c) (6.8 g, 10 mmol) y HCL anhidro saturado en EtOAc (50 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (6.1 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 580 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 578 (M-1). Calculada para $C_{35}H_{35}Cl_2N_3O_3$: 579.23.

Paso (e)

3-{N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)-metil]-2-(4-{2-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

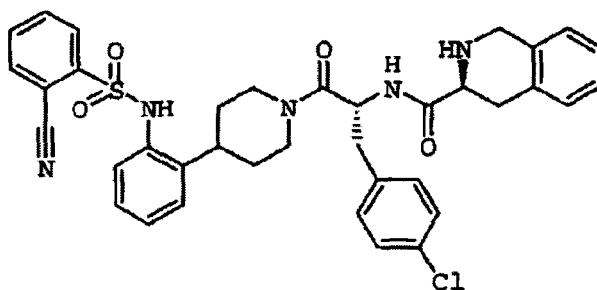
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Paso f) a partir de clorhidrato de N-(2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoil](4-piperidil)}fenil)(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida (Paso d) (6.1 g, 9.9 mmol), DIEA (2.0 mL, 10 mmol), Boc-L-TicOH (Bachem Company) (4.16 g, 15 mmol); HOAT (Aldrich) (2.04 g, 15 mmol) y EDC (Aldrich) (2.87 g, 15 mmol) en DMF (25 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 3:1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (7.09 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 839 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 837 (M-1). Calculada para $C_{50}H_{51}ClN_4O_6$: 838.35.

Paso (f)

3-(N-{(1R)-2-[4-(2-Aminofenil)-piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil}carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (Paso b) utilizando 3-{N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)-metil]-2-(4-{2-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso e) (5.88 g, 7.0 mmol), n-octanotiol (Aldrich) (1.23 g, 8.4 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (Aldrich) (63.8 mg, 0.42 mmol) en THF (50 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (3.73 g). MS (ESI, ión pos.) m/z: 617 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 615 (M-1). Calculada para $C_{35}H_{41}ClN_4O_4$: 618.28.

Ejemplo 21



N-{(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-[4-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}-fenil)piperidil]-2-oxoetil}}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil) carboxamida

Paso (a)

3-(N-{(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-[4-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}-fenil)piperidil]-2-oxoetil}carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

A una botella de 50 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió 3-(N-{(1R)-2-[4-(2-aminofenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil}carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 20) (154 mg, 0.25 mmol), 1,2-dicloroetano (10 mL) y piridina (0.03 mL, 0.375 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se trató con cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (Lancaster Synthesis) (50 mg, 0.25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió con NH_4Cl satd (10 mL), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaCl$ satd (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (167 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 782 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 780 (M-1). Calculada para $C_{42}H_{44}ClN_5O_6S$: 781.27.

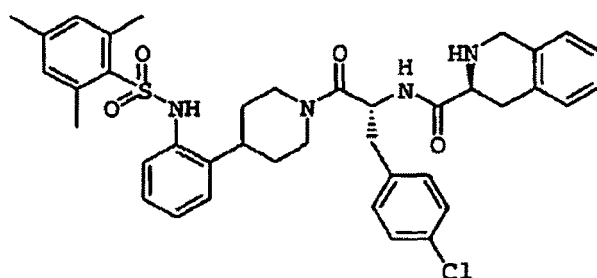
ES 2 296 968 T3

Paso (b)

N-{[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-[4-(2-[[2-(cianofenil)sulfonil]amino]-fenil)piperidil]-2-oxoetil]}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) utilizando 3-(*N*-{[(1*R*)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-[4-(2-[[2-(cianofenil)sulfonil]amino]-fenil)piperidil]-2-oxoetil]}carbamoil)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso a) (167 mg, 0.21 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (10 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (76 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 682 (M+1); MS (ESI, ión neg.) *m/z*: 680 (M-1). Calculada para C₃₇H₃₆ClN₅O₄S: 681.22.

Ejemplo 22



***N*-{[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-[4-(2-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]amino)fenil]piperidil]etil}-(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida**

Paso (a)

3-(*N*-{[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)-metil]-2-oxo-2-[4-(2-[(2,4,6-trimetilfenil)-sulfonil]-amino)-fenil]piperidil]-etil}carbamoil)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

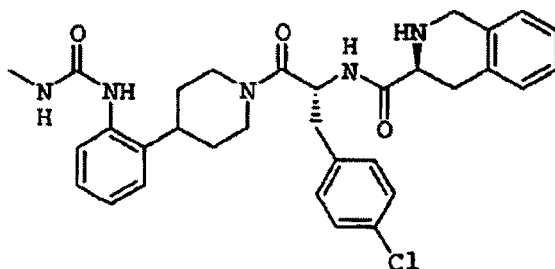
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 21 (Paso a) tratando 3-(*N*-{[(1*R*)-1-[(4-clorofenil)-metil]-2-oxo-2-[4-(2-[(2,4,6-trimetilfenil)-sulfonil]-amino)-fenil]piperidil]-etil}carbamoil)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 20) (154 mg, 0.25 mmol) con cloruro de 2-mesitilensulfonilo (Aldrich) (55 mg, 0.25 mmol) y piridina (0.03 mL, 0.375 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (146 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 799 (M+1); MS (ESI, ión neg.) *m/z*: 797 (M-1). Calculada para C₄₄H₅₁ClN₄O₆S: 798.32.

Paso (b)

N-{[(1*R*)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-oxo-2-[4-(2-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]amino)fenil]piperidil]etil}-(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) utilizando 3-(*N*-{[(1*R*)-1-[(4-clorofenil)-metil]-2-oxo-2-[4-(2-[(2,4,6-trimetilfenil)-sulfonil]-amino)-fenil]piperidil]-etil}carbamoil)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (146 mg, 0.18 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (10 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (81 mg). MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 699 (M+1); MS (ESI, ión neg.) *m/z*: 697 (M-1). Calculada para C₃₉H₄₃ClN₄O₄S: 698.27.

Ejemplo 23



N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-[4-{2-[(metilamino)carbonilamino]-fenil}piperidil]-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

Paso (a)

3-[N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)-metil]-2-(4-{2-[(metilamino)carbonilamino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

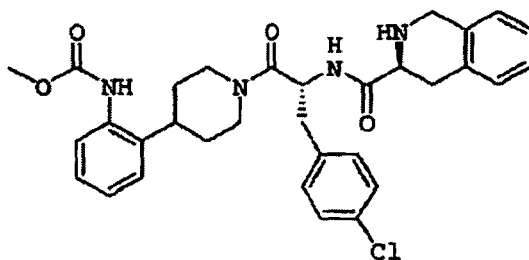
A una botella de 50 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió 3-(N-{(1R)-2-[4-(2-aminofenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil}carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 20) (462 mg, 0.75 mmol) seguido por CH₃CN (15 mL) y metilisocianato (Chemservice, Inc.) (45.6 mg, 0.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se eliminó el solvente a vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ satd (20 mL) y NaCl satd (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (397 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 674 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 672 (M-1). Calculada para C₃₇H₄₄ClN₅O₅: 673.30.

Paso (b)

N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-[4-{2-[(metilamino)carbonilamino]-fenil}piperidil]-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) utilizando 3-{N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)-metil]-2-(4-{2-[(metilamino)carbonilamino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Paso a) (397 mg, 0.59 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (10 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 µm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (266 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 574 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 572 (M-1). Calculada para C₃₂H₃₆ClN₅O₃: 573.25. Análisis. Calculado para C₃₂H₃₆ClN₅O₃·1.8C₂H₃F₃O₂: C, 54.86; H, 4.89; N, 8.99. Determinado: C, 55.11; H, 5.04; N, 9.11.

Ejemplo 24



N-[(1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-[4-{2-(metoxicarbonilamino)-fenil}piperidil]-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

Paso (a)

3-[N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)-metil]-2-{4-[2-(metoxicarbonilamino)-fenil]-piperidil}-2-oxoetil)carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

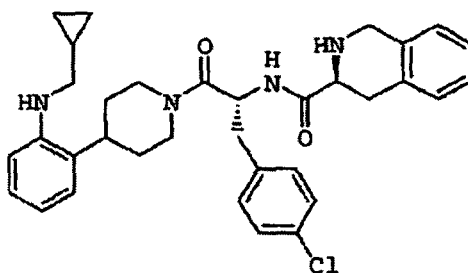
A una botella de 50 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió 3-(N-[(1R)-2-[4-(2-aminofenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Ejemplo 20) (462 mg, 0.75 mmol) y CH₂Cl₂ (15 mL) seguido por DIEA (0.16 mL, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente después se trató con cloroformato de metilo (Aldrich) (84.6 mg, 0.9 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h después se extinguió con NaHCO₃ satd (15 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl satd (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (412 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 675 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 673 (M-1). Calculada para C₃₇H₄₃ClN₄O₆: 674.29.

Paso (b)

Trifluoroacetato de N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(metoxicarbonilamino)fenil]piperidil}-2-oxoetil)-((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) utilizando 3-[N-((1R)-1-[(4-clorofenil)-metil]-2-{4-[2-(metoxicarbonilamino)-fenil]-piperidil}-2-oxoetil)carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso a) (412 mg, 0.61 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 µm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (159 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 575 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 573 (M-1). Calculada para C₃₂H₃₅ClN₄O₄: 574.23. Análisis. Calculado para C₃₂H₃₅ClN₄O₄·1.8C₂HF₃O₂: C, 57.45; H, 5.06; N, 7.75. Determinado: C, 57.66; H, 5.09; N, 7.62.

Ejemplo 25



N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil)-((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

Paso (a)

3-[N-((1R)-1-[(4-Clorofenil)-metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil)carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo

A una botella de 50 mL de fondo redondeado equipada con agitación se añadió 3-(N-[(1R)-2-[4-(2-aminofenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Ejemplo 20) (462 mg, 0.75 mmol) seguido por 1,2-dicloroetano (20 mL) y ciclopropil-carboxaldehído (Aldrich) (58 mg, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, después se trató con triacetoxiborhidrato de sodio (Aldrich) (176 mg, 0.83 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con NaHCO₃ satd (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Las

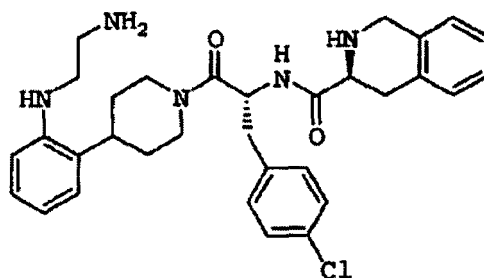
fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl satd (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH:EtOAc 1:10) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (431 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 671 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 669 (M-1). Calculada para C₃₉H₄₇ClN₄O₄: 670.33.

Paso (b)

N-[*(1R)*-1-[*(4-Clorofenil)*metil]-2-(4-{2-[*(ciclopropilmetil)*amino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) utilizando 3-{*N*-[*(1R)*-1-[*(4-clorofenil)*-metil]-2-(4-{2-[*(ciclopropilmetil)*-amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]carbamoil}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso a) (431 mg, 0.64 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (207 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 571 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 569 (M-1). Calculada para C₃₄H₃₉ClN₄O₂: 570.28. Análisis. Calculado para C₃₄H₃₉ClN₄O₂·2.4C₂H₅F₃O₂: C, 55.16; H, 4.94; N, 6.63. Determinado: C, 55.18; H, 5.13; N, 6.61.

Ejemplo 26



***N*-[*(1R)*-2-(4-{2-[*(2-Aminoetil)*amino]fenil}piperidil)-1-[*(4-clorofenil)*metil]-2-oxoetil]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida**

Paso (a)

3-[*N*-((1*R*)-2-[4-{2-[(*tert*-Butoxi)carbonilamino]etil}-amino)fenil]-piperidil]-1-[*(4-clorofenil)*-metil]-2-oxoetil]carbamoil((3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 (Paso a) utilizando 3-*N*-[(1*R*)-2-[4-(2-aminofenil)piperidil]-1-[*(4-clorofenil)*metil]-2-oxoetil]carbamoil(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Ejemplo 20) (462 mg, 0.75 mmol), carbamato de *tert*-butil *N*-(2-oxoetilo) (Aldrich) (131 mg, 0.83 mmol) y NaBH(OAc)₃ (Aldrich) (176 mg, 0.83 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH:EtOAc 1:10) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (386 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 760 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 758 (M-1). Calculada para C₄₂H₅₄ClN₅O₆: 759.38.

Paso (b)

N-[*(1R)*-2-(4-{2-[*(2-Aminoetil)*amino]fenil}piperidil)-1-[*(4-clorofenil)*metil]-2-oxoetil]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida

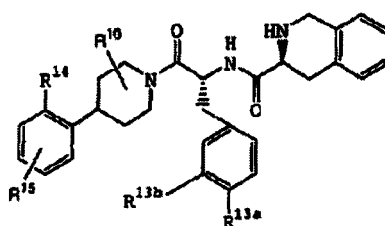
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (Paso b) utilizando 3-[*N*-((1*R*)-2-[4-{2-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]etil}-amino)fenil]-piperidil]-1-[*(4-clorofenil)*-metil]-2-oxoetil]car-

ES 2 296 968 T3

bamoil](3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butil (Paso a) (386 mg, 0.5 mmol) y TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa [Phenomenex; 5 μm, 250x21.2 mm; CH₃CN (TFA al 0.1%) del 5% al 95% en H₂O (TFA al 0.1%) durante 30 minutos, después CH₃CN (TFA al 0.1%) al 100% durante 2 minutos] proporcionó el compuesto del título (sal de TFA) como una espuma blanca (162 mg). MS (ESI, ión pos.) m/z: 560 (M+1); MS (ESI, ión neg.) m/z: 558 (M-1). Calculada para C₃₂H₃₈ClN₅O₂: 559.27. Análisis. Calculado para C₃₂H₃₈ClN₅O₂·3C₂H₅F₃O₂: C, 50.59; H, 4.58; N, 7.76. Determinado: C, 50.98; H, 4.87; N, 8.01.

Otros compuestos incluidos en esta invención se muestran en las Tablas 1-8 a continuación.

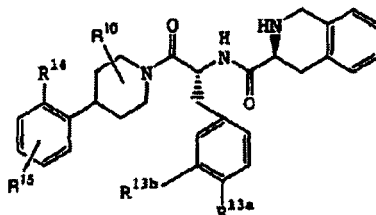
TABLA 1



#	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁰	R ^{13a}	R ^{13b}
27.	metilsulfonilamino	H	H	Cl	H
28.	N-propil-N-(cypCH ₂) aminoetil	H	H	Cl	H
29.	N-propil-N-(cypCH ₂) aminoetil	H	H	Br	H
30.	N,N-di(cypCH ₂) aminoetil	H	H	Cl	H
31.	N-(metilsulfonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	Cl
33.	2-piridilcarbonilamino	H	H	Cl	H
35.		H	H	Cl	H
36.	N-metil-N-metilcarbonilamino	H	H	Cl	H
37.	N-propil-N-metilsulfonilamino	H	H	Cl	H
39.	N-(CypCH ₂)-N-(MeSO ₂) aminometil	H	H	Cl	H
40.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	F	H	Cl	H
41.	N-(fenilpropil)-N-(MeSO ₂) amino	H	H	Cl	H

ES 2 296 968 T3

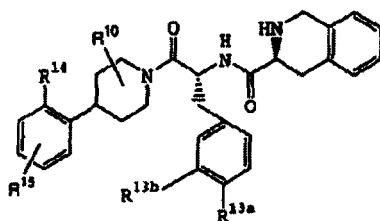
TABLA 1 (continuación)



#	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁰	R ^{13a}	R ^{13b}
15	42. metilsulfonilamino	4-CF ₃	H	Cl	H
	44. N-pirrolidinilcarbonilo	H	H	Cl	H
	45. CH ₃ C=ONH	H	H	Cl	H
20	47. metoxi	H	H	Cl	H
	48. amino	H	H	Cl	H
	49. N-(3-piridilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
25	50. N-(isopropilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	51. N-(pentilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	52. N-(etilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
30	53. N-(t-butilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	54. N-(butilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	55. N-(isobutilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
35	56. N-(propilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	57. N-(fenilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	58. N-(3-metoxifenilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
40	59. N-(bencilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	60. N-(ciclohexilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	61. N-(ciclopentilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
45	62. N-(ciclopropilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	63. N-(ciclobutilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	64. N-(2-tienilmetilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
50	65. N-(metoximetilcarbonil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
	66. N-(metoximetilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
	67. N-(metiltiopropil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
55	68. N-(metilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
	69. N-(isopropilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
	70. N-(isobutilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
60	71. N-(etilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
	72. N-(3-metoxifenilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
	73. N-(bencilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
65	74. N-(feniletil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H

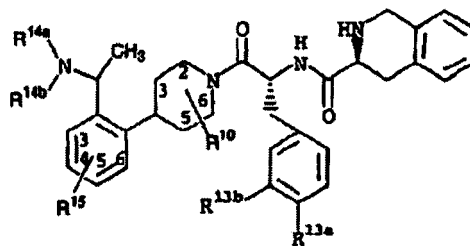
ES 2 296 968 T3

TABLA 1 (continuación)



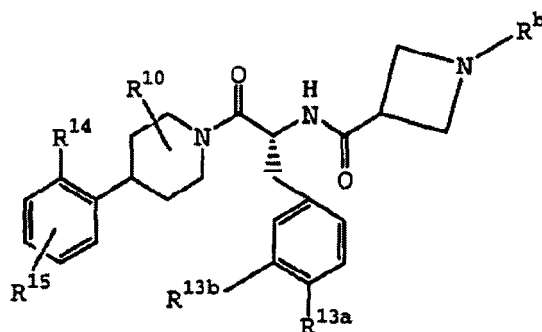
#	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁰	R ^{13a}	R ^{13b}
75.	N-(2-imidazolil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
76.	N-(4-metil-5-imidazolil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
77.	N-(4-imidazolilmetil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
78.	N-(2-tienilmetil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
79.	N-(2-tienilmetilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
80.	N-(3-furilmetil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
81.	N-(fenilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
82.	N-(ciclopentilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
83.	N-(ciclohexilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
84.	N-(ciclopropilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
85.	N-(propil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
86.	N-(CypCH ₂)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
87.	N-(etil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
88.	N-(hexil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
89.	N-(heptil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
90.	N-(butil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
91.	N-(3-etilbutil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
92.	N-(2-etilbutil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
93.	N-(feniletil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
94.	N-(metilsulfonil)-N-(N,N'-dietilaminoetil) amino	H	H	Cl	H
95.	N-(metilsulfonil)-N-(N',N'-dipropilaminoetil) amino	H	H	Cl	H
96.	N-(metilsulfonil)-N-(N',N'-dimetilaminoetil) amino	H	H	Cl	H
97.	N-(metilsulfonil)-N-(N',N'-di(cypCH ₂) aminoetil) amino	H	H	Cl	H
99.	N-(gentil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H
100.	N,N-di(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
101.	2-oxo-bencimidazol-1-il	H	H	Cl	H
102.	N-(2-tienilmetilcarbonil)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H
105.	N-(isobutil)-N-(aminoetil) amino	H	H	Cl	H

TABLA 2



#	R ^{14a}	R ^{14b}	R ¹⁵	R ¹⁰	R ^{13a}	R ^{13b}
106.	ciclopropilmetil	metil	H	H	Cl	H
107.	ciclopropilmetil	H	H	H	Cl	H
108.	metilcarbonil	metil	H	H	Cl	H
109.	isobutil	metil	H	H	Cl	H
110.	propil	metil	H	H	Cl	H
111.	metilsulfonil	metil	H	H	Cl	H
112.	etil	metil	H	H	Cl	H
114.	isopentil	metil	H	H	Cl	H
116.	metil	H	4-Br	H	Cl	H
117.	metil	metil	H	H	Cl	H
118.	3-tienilmetil	metil	H	H	Cl	H
119.	benciloxietil	metil	H	H	Cl	H
120.	2-metoxibencil	metil	H	H	Cl	H
121.	metil	H	H	H	Cl	H
122.	4-piridilmetil	metil	H	H	Cl	H
123.	2-pirrolidonilmetil	metil	H	H	Cl	H
124.	3-metoxibencil	metil	H	H	Cl	H
125.	bencil	metil	H	H	Cl	H
126.	aminoetil	metil	H	H	Cl	H
127.	4-metoxibencil	metil	H	H	Cl	H
128.	ciclohexilmetil	metil	H	H	Cl	H
129.	2-aminopropil	metil	H	H	Cl	H
131.	3-cianobencil	metil	H	H	Cl	H
132.	isopropil	metil	H	H	Cl	H
133.	CypCH ₂ -	metilcarbonil	H	H	Cl	H
134.	metilcarbonil	metil	H	H	Cl	H

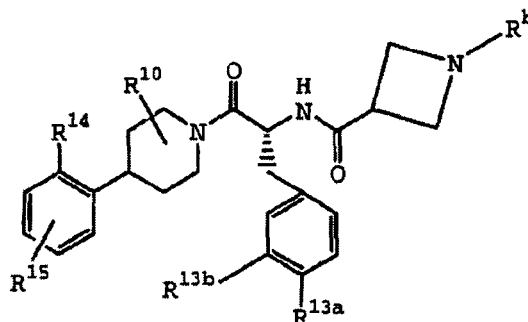
TABLA 3



#	R ¹⁴	R ¹⁰	R ¹⁵	R ^{13a}	R ^{13b}	R ^b
135.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	isobutil
136.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
137.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	-CH ₂ cyp
138.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	butil
139.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	pentil
140.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	-CH ₂ chxl
141.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	etil
142.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	metil
143.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	isopropil
145.	N-(CH ₃ SO ₂) amino	H	H	Cl	H	H
146.	N-(CH ₃ SO ₂)-N-(CypCH ₂) amino	H	H	Cl	H	propil
147.	1,2,3-triazol-2-ilmetil	H	H	Cl	H	H
148.	N-(CypCH ₂)propilaminoCH ₂ -	H	H	Cl	H	Boc
149.	N-(CypCH ₂)propilaminoCH ₂ -	H	H	Cl	H	H
150.	1-imidazolilmetil	H	H	Cl	H	H
151.	1-tetrazolilmetil	H	H	Cl	H	H
152.	2,5-dimetilpirrolidin-1-il	H	H	Cl	H	H
153.	2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil	H	H	Cl	H	H
155.	2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil	H	H	Cl	H	etil
156.	2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil	H	H	Cl	H	CypCH ₂ -
157.	2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil	H	H	Cl	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
158.	8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil	H	H	Cl	H	H
159.	8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil	H	H	Cl	H	isopropil
160.	8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil	H	H	Cl	H	etil
161.	8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil	H	H	Cl	H	CypCH ₂ -
162.	8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil	H	H	Cl	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
163.	fenoximetil	H	H	Cl	H	H
164.	1-metilpiperazin-4-ilmetil	H	H	Cl	H	H
165.	2,6-dimetilpiperdin-1-ilmetil	H	H	Cl	H	H

ES 2 296 968 T3

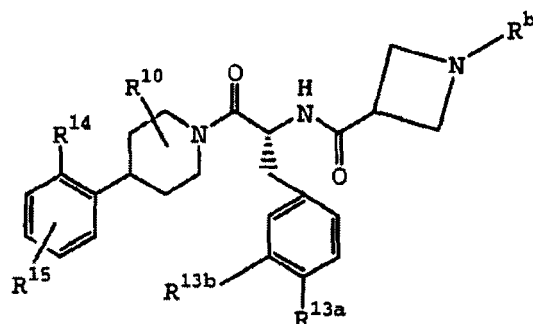
TABLA 3 (continuación)



#	R ¹⁴	R ¹⁰	R ¹⁵	R ^{13a}	R ^{13b}	R ^b
166.	3-piridiloximetil	H	H	Cl	H	H
167.	1,2,3-triazol-2-ilmetil	H	H	Cl	H	isopropil
168.	1,2,3-triazol-2-ilmetil	H	H	Cl	H	H
169.	1,2,3-triazol-2-ilmetil	H	H	Cl	H	CypCH ₂ -
170.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	H
171.	2-oxopiridilmetil	H	H	Cl	H	H
172.	1,2,3-triazol-2-ilmetil	H	H	Cl	H	isobutil
173.	4-morfolinometil	H	H	Cl	H	H
174.	2-CH ₃ -imidazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	H
175.		H	H	Cl	H	H
176.	2-propylimidazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	H
177.	1-piperidilmetil	H	H	Cl	H	H
178.	1-pirrolidinilmetil	H	H	Cl	H	H
179.	N-(MeSO ₂)-N-(CypCH ₂)aminometil	H	H	Cl	H	H
180.	2-isopropylimidazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	H
181.	1,2,3-triazol-2-ilmetil	H	H	Cl	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
182.		H	H	Cl	H	H
183.		H	H	Cl	H	H
184.	1,2,3-triazol-2-ilmetil	H	H	Cl	H	chx1
185.	N-(MeSO ₂)-N-(CypCH ₂)aminometil	H	H	Cl	H	cicloheptil
187.	N-(MeSO ₂)-N-(CypCH ₂)aminometil	H	H	Cl	H	2-(etil)butil
188.	N-(MeSO ₂)-N-(CypCH ₂)aminometil	H	H	Cl	H	chx1

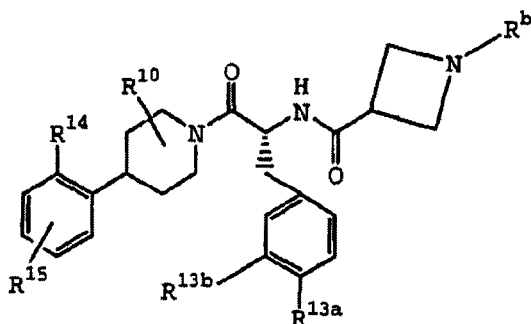
ES 2 296 968 T3

TABLA 3 (continuación)



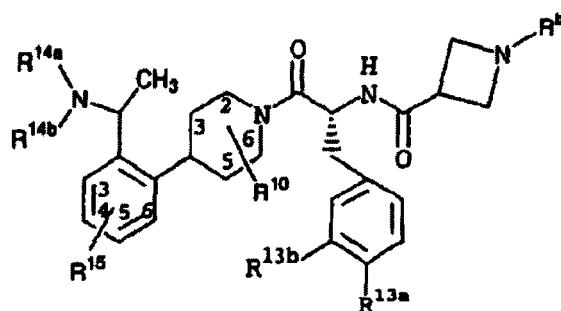
#	R ¹⁴	R ¹⁰	R ¹⁵	R ^{13a}	R ^{13b}	R ^b
189.	1-pirazolilmetil	H	H	Cl	H	CypCH ₂ -
190.	1-pirazolilmetil	H	H	Cl	H	etil
191.	1-pirazolilmetil	H	H	Cl	H	H
192.	1-pirazolilmetil	H	H	Cl	H	isopropil
193.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	isopropil
194.	N-propil-N- (CypCH ₂) aminometil	H	H	Cl	H	isobutil
195.	N-propil-N- (CypCH ₂) aminometil	H	H	Cl	H	etil
196.	N- (CypCH ₂) -N-propilaminometil	H	H	Cl	H	-CH ₂ C (CH ₃) ₃
197.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	isobutil
198.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	isobutil
199.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	-CH ₂ C (CH ₃) ₃
200.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	CHcyp ₂ -
201.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	butil
202.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	pentil
203.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	-CH ₂ chxl
204.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	etil
205.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	metil
206.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	isopropil
207.	N- (CH ₃ SO ₂) -N- (CypCH ₂) amino	H	H	Br	H	H
208.	N- (CypCH ₂) -N- (MeSO ₂) amino	H	H	Cl	H	ciclopentil
209.	N- (CypCH ₂) -N- (MeSO ₂) amino	H	H	Cl	H	2-butil
210.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	etil
211.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	H	H	Cl	H	-CH ₂ C (CH ₃) ₃
212.	N- (MeSO ₂) -N- (aminoetil) amino	H	H	Cl	H	H
213.	N- (MeSO ₂) -N- (N' -N' -di (metil) aminoetil)					
amino		H	H	Cl	H	H
214.	N- (MeSO ₂) -N- (N' -N' -di (metil) aminoetil)					
amino		H	H	Cl	H	propil

TABLA 3 (continuación)



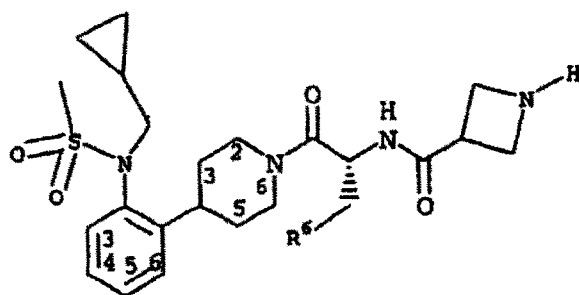
#	R ¹⁴	R ¹⁰	R ¹⁵	R ^{13a}	R ^{13b}	R ^b
215.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(metil)aminoetil)					
	amino	H	H	Cl	H	etil
216.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(metil)aminoetil)					
	amino	H	H	Cl	H	metil
217.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(etil)aminoetil)					
	amino	H	Cl	H	H	H
218.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(propil)aminoetil)					
	amino	H	H	Cl	H	H
219.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(t-butilmetil)					
	aminoetil) amino	H	H	Cl	H	H
220.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(isobutil)					
	aminoetil) amino	H	H	Cl	H	H
221.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(CypCH ₂)aminoetil)					
	amino	H	H	Cl	H	H
222.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(2-furilCH ₂)					
	aminoetil) amino	H	H	Cl	H	H
223.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(2-tienilCH ₂)					
	aminoetil) amino	H	H	Cl	H	H
224.	N-(MeSO ₂)-N-(N'-N'-di(bencil)aminoetil)					
	amino	H	H	Cl	H	H
225.	1-metil-2-oxo-imidazolin-3-il	H	H	Cl	H	H

TABLA 4



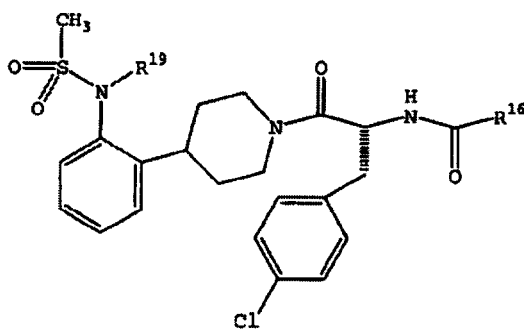
#	R ^{14a}	R ^{14b}	R ¹⁵	R ¹⁰	R ^{13a}	R ^{13b}	R ^b
20	226. ciclopropilmetil	metil	H	H	Cl	H	H
	227. ciclopropilmetil	H	H	H	Cl	H	H
	228. metilcarbonil	metil	H	H	Cl	H	CypCH ₂ -
25	229. isobutil	metil	H	H	Cl	H	H
	230. propil	metil	H	H	Cl	H	H
	231. metilsulfonil	metil	H	H	Cl	H	H
30	232. etil	metil	H	H	Cl	H	H
	234. isopentil	metil	H	H	Cl	H	H
	236. metil	H	4-Br	H	Cl	H	H
35	237. metilcarbonil		metil	H	H	Cl	H
	isobutil						
	238. metilcarbonil	metil	H	H	Cl	H	etil
40	239. metilcarbonil	metil	H	H	Cl	H	H
	240. metilcarbonil	metil	H	H	Cl	H	isopropil
	241. ciclohexilmetil	metil	H	H	Cl	H	H
45	242. metil	metil	H	H	Cl	H	H
	243. 3-tienilmetil	metil	H	H	Cl	H	H
	244. benciloxietil	metil	H	H	Cl	H	H
50	245. 2-metoxibencil	metil	H	H	Cl	H	H
	246. metil	H	H	H	Cl	H	H
	247. 4-piridilmetil	metil	H	H	Cl	H	H
55	248. 2-pirrolidinilmetil	metil	H	H	Cl	H	H
	249. 3-metoxibencil	metil	H	H	Cl	H	H
	250. bencil	metil	H	H	Cl	H	H
60	251. aminoetil	metil	H	H	Cl	H	H
	252. 4-metoxibencil	metil	H	H	Cl	H	H

TABLA 5



#	R ⁶
253.	4-bromofenil
254.	2-naftil
255.	1,4-bifenil
256.	1-naftil
257.	3,4-diclorofenil
258.	4-metoxifenil
259.	4-yodofenil
260.	3-clorofenil
261.	4-trifluorometilfenil

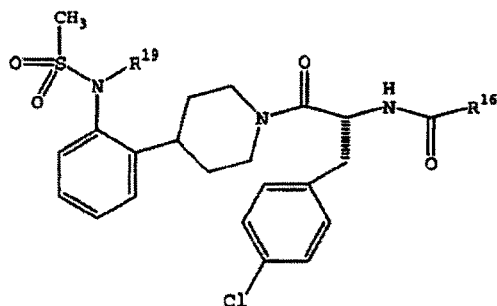
TABLA 6



#	R ¹⁹	R ¹⁶
263.	-CH ₂ cyp	6-quinolil
264.	-CH ₂ cyp	4-(benciloxi) fenil
265.	-CH ₂ cyp	-CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
266.	-CH ₂ cyp	3,4-dimetoxifenil
267.	-CH ₂ cyp	4-(fenoxi) fenil
268.	-CH ₂ cyp	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
269.	-CH ₂ cyp	4-piperidil
270.	-CH ₂ cyp	4-fluorofenil

ES 2 296 968 T3

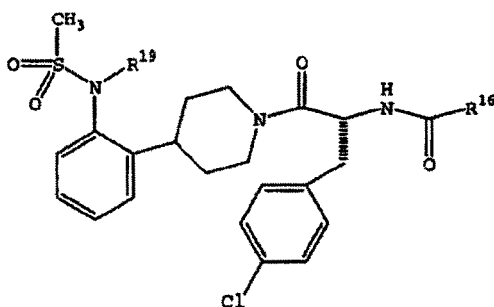
TABLA 6 (continuación)



#	R ¹⁹	R ¹⁶
271.	-CH ₂ cyp	4-(1-pirrolil) fenil
272.	-CH ₂ cyp	5-metoxindol-2-il
273.	-CH ₂ cyp	3-quinolil
274.	-CH ₂ cyp	3-cianofenil
275.	-CH ₂ cyp	4-(1-isobutil)piperidil
276.	-CH ₂ cyp	4-(1-etil)piperidil
277.	propil	3-fluorofenil-CH ₂ -
278.	-CH ₂ cyp	3-metoxifenil
279.	propil	2-CF ₃ -fenil-CH ₂ -
280.	-CH ₂ cyp	2-metiltiofenil
281.	-CH ₂ cyp	-CH(Me) fenil
282.	-CH ₂ cyp	3,4-dimetoxifenil-CH ₂ CH ₂
283.	-CH ₂ cyp	3-fluorofenil
284.	-CH ₂ cyp	4-piridil
285.	-CH ₂ cyp	4-(1-metil)piperidil
286.	-CH ₂ cyp	3-(aminometil) fenil
287.	-CH ₂ cyp	2-metiltio pirid-3-il
288.	-CH ₂ cyp	1-aminochl
289.	-CH ₂ cyp	(1-fenil) aminometil
290.	-CH ₂ cyp	3-tetrahidrofuranil
291.	-CH ₂ cyp	2-tienil
292.	-CH ₂ cyp	2-indolil
293.	-CH ₂ cyp	ciclohexil
294.	-CH ₂ cyp	1-aminoetil
295.	-CH ₂ cyp	3-piperidil
296.	-CH ₂ cyp	fenil
297.	-CH ₂ cyp	4-clorofenil
298.	-CH ₂ cyp	2-(4-piridil)oxazolil
299.	propil	3-fluorofenil
300.	propil	2-fluorofenil

ES 2 296 968 T3

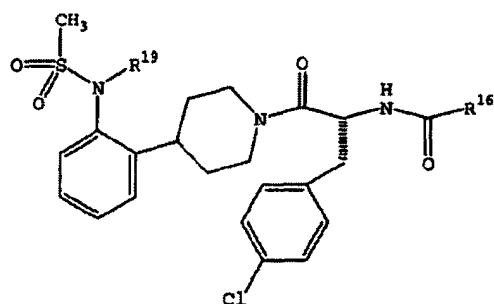
TABLA 6 (continuación)



#	R ¹⁹	R ¹⁶
301.	-CH ₂ cyp	2-naftil
302.	-CH ₂ cyp	3-indolil
303.	-CH ₂ cyp	3-piridil
304.	-CH ₂ cyp	3-isoquinolil
306.	-CH ₂ cyp	2-clorofenil
307.	-CH ₂ cyp	fenil(1-amino)etil
308.	-CH ₂ cyp	2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)
310.	-CH ₂ cyp	isopropil
311.	-CH ₂ cyp	fenil-CH(CH ₃)CH ₂ -
312.	-CH ₂ cyp	fenil(1-hidroxi)etil
313.	-CH ₂ cyp	3-indoliletil
314.	propil	2-fluorfeniletil
317.	propil	1-(4-fluoronaftil)
318.	H	4-aminochlx
319.	-CH ₂ cyp	2-benzotienil
320.	-CH ₂ cyp	2-(1-metilindolil)
321.	-CH ₂ cyp	5-(4-cloro-1,3-dimetil)piridilpirazolil
322.	-CH ₂ cyp	2-indanilCH ₂ -
323.	H	3-aminociclopentil-
324.	H	5-indolil
325.	-CH ₂ cyp	fenil(1-metilamino)etil
326.	-CH ₂ cyp	3-indolilCH ₂ -
327.	H	1-metil-pirrolidin-5-il
328.	H	3-fenil-2-pirrolidinil
329.	-CH ₂ cyp	2-(7-piridil)oxazolil
330.	-CH ₂ cyp	2-benzoxazolil
331.	-CH ₂ cyp	2-metoxifenil
332.	-CH ₂ cyp	3-(fenoxi)fenil
333.	-CH ₂ cyp	2-benzofurano
334.	H	3-piridiletil

ES 2 296 968 T3

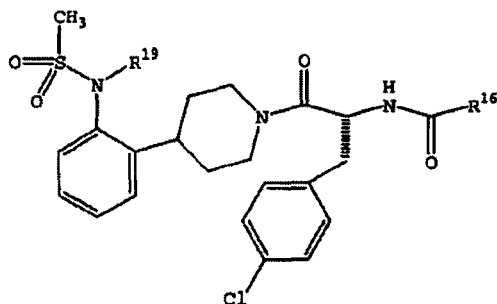
TABLA 6 (continuación)



#	R ¹⁹	R ¹⁶
335.	H	1-metil-5-piridil-2-oxo-pirrolidin-4-il
336.	-CH ₂ cyp	4-dimetilaminofenil-CH ₂ -
337.	propil	(2,5-di-trifluorometilfenil)etil
338.	-CH ₂ cyp	2-metil-3-indolil
339.	-CH ₂ cyp	1-(bencilamino)etil
340.	H	2-(4-piridiloxazolil)
341.	H	2-quinolil
342.	propil	4-piperidil
343.	CypCH ₂ -	4-etoxicarbonilpiperd-1-il
344.	CypCH ₂ -	1-piperazinil
345.	CypCH ₂ -	4-Boc-piperid-1-il
346.	propil	3-CF ₃ -fenil
347.	propil	4-CF ₃ -fenil
348.	CypCH ₂ -	3-CF ₃ -fenil
349.	CypCH ₂ -	4-CF ₃ -fenil
350.	propil	4-fluorofenil
351.	propil	2-naftil
352.	propil	fenil
353.	propil	3-piridil
354.	propil	4-piridil
355.	CypCH ₂ -	4-piridil
356.	CypCH ₂ -	4-(bencil)fenil
357.	CypCH ₂ -	4-(fenilamino)fenil
358.	CypCH ₂ -	2-(feniletil)fenil
359.	CypCH ₂ -	1-(ciclopentil)-1-(fenil)metil
360.	CypCH ₂ -	4-(tert-butil)fenil
361.	CypCH ₂ -	1-metil-2-indolil
362.	CypCH ₂ -	5-nitro-3-fenil-2-indolil
363.	CypCH ₂ -	4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]pirid-6-il

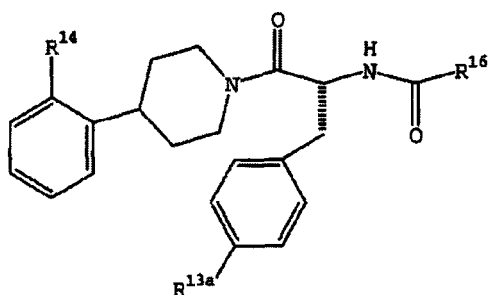
ES 2 296 968 T3

TABLA 6 (continuación)



#	R ¹⁹	R ¹⁶
364.	CypCH ₂ -	2-(4-clorofeniloxi)-2-metiletil
365.	CypCH ₂ -	3-clorofenil
366.	H	1-metil-2-pirrolil
367.	H	2-oxo-1-pirrolil
368.	H	2-oxo-5-pirrolil

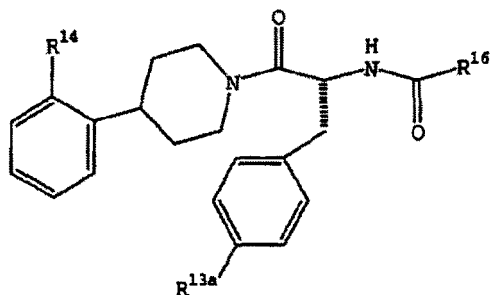
TABLA 7



#	R ¹⁴	R ¹⁶	R ^{13a}
370.	1-(N-(CypCH ₂) amino) etil	6-quinolil	Cl
371.	1-(N,N-(CypCH ₂) ₂ amino) etil	6-quinolil	Cl
372.	1-(N-(CypCH ₂) propilamino) etil	6-quinolil	Cl
373.	(N,N-(CypCH ₂) ₂ amino) CH ₂ -	6-quinolil	Cl
374.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	6-quinolil	Cl
375.	N-(CypCH ₂)-N-etilaminometil	6-quinolil	Cl
376.	N,N-(propil) ₂ aminometil	6-quinolil	Cl
377.	1-(N-(CypCH ₂)-N-butilamino) etil	6-quinolil	Cl
378.	1-(N-(CypCH ₂)-N-isopentilamino) etil	6-quinolil	Cl
379.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(ChxlCH ₂) amino) etil	6-quinolil	Cl
380.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(CH ₃ S(CH ₂) ₃) amino) etil	6-quinolil	Cl
381.	N-(CypCH ₂)-N-(MeSO ₂) aminometil	6-quinolil	Cl
382.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(3-tienilmetil) amino) etil	6-quinolil	Cl

ES 2 296 968 T3

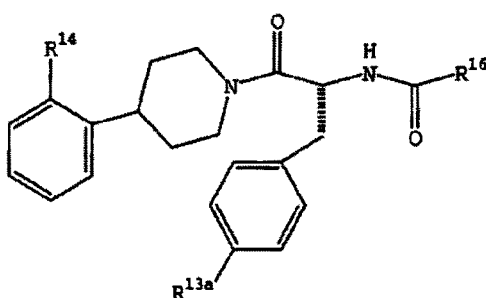
TABLA 7 (continuación)



#	R ¹⁴	R ¹⁶	R ^{13a}
383.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(CH ₃ C=O) amino)etil	6-quinolil	Cl
384.	1-hidroxietyl	6-quinolil	Cl
385.	1-(N-(CypCH ₂)-N-isobutilamino)etil	6-quinolil	Cl
386.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(feniletilyl) amino)etil	6-quinolil	Cl
387.	N-(CypCH ₂)-N-(MeSO ₂) aminometil	6-quinolil	Cl
388.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(pentil) amino)etil	6-quinolil	Cl
389.	N,N-di(isobutil) aminometil	6-quinolil	Cl
390.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(2-etilbutil) amino)etil	6-quinolil	Cl
391.	1-(N-(CypCH ₂)-N-(3-metilfenil) amino)etil	6-quinolil	Cl
392.	N-(MeSO ₂)-N-(CypCH ₂) aminometil	3-isoquinolil	Cl
393.	1-(N-(CypCH ₂) amino)etil	3-isoquinolil	Cl
394.	N-(MeSO ₂)-N-(CypCH ₂) aminometil	4-piperidil	Cl
395.	N-propil-N-(CypCH ₂) aminometil	piperid-1-iletilyl	Cl
396.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	1-etilpiperid-4-il	Cl
397.	N-propil-N-(CypCH ₂) aminometil	1-isobutilpiperid-4-il	Cl
398.	N-isopropil-N-(CypCH ₂) aminometil	1-etilpiperid-4-il	Cl
399.	N-etil-N-(CypCH ₂) aminometil	1-etilpiperid-4-il	Cl
400.	N-ciclopentil-N-(CypCH ₂) aminometil	1-etilpiperid-4-il	Cl
401.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	1-isopropilpiperid-4-il	Cl
402.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	1-(CypCH ₂)piperid-4-il	Cl
403.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	1-isobutilpiperid-4-il	Cl
404.	1,2,3-triazol-1-ilmetil	1-[(CH ₃) ₃ CCH ₂]piperid-4-il	Cl
405.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	6-quinolil	Br
406.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	3-quinolil	Br
407.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	4-piperidil	Br
408.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	1-etilpiperid-4-il	Br
409.	N-propil-N-(CypCH ₂) aminometil	1-isobutilpiperid-4-il	Br
410.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	1-isopropilpiperid-4-il	Br
411.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	1-(CypCH ₂)piperid-4-il	Br

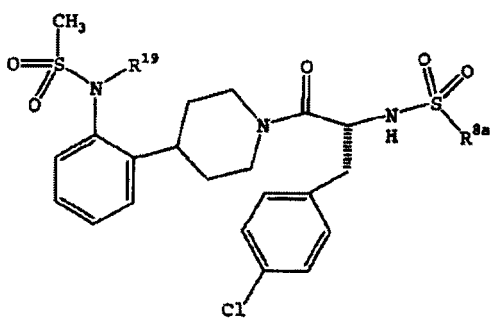
ES 2 296 968 T3

TABLA 7 (continuación)



#	R ¹⁴	R ¹⁶	R ^{13a}
412.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	1-isobutilpiperid-4-il	Br
413.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	1-[(CH ₃) ₃ CCH ₂]piperid-4-il	Br
414.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	piperid-iletíl	Br
415.	N-(CypCH ₂)-N-propilaminometil	etilaminoetil	Br
416.	1-(N-(CypCH ₂) amino)etil	2-quinolil	Cl
417.	1-(N-(CypCH ₂) amino)etil	4-piperidil	Cl

TABLA 8



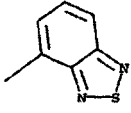
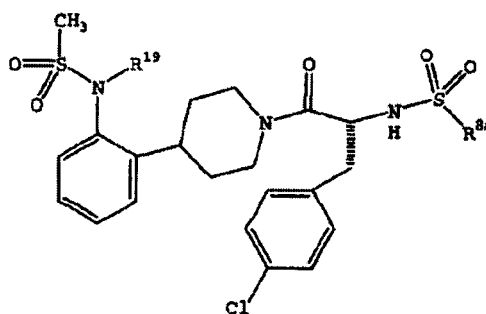
#	R ¹⁹	R ¹⁶
418.	-CH ₂ cyp	
419.	-CH ₂ cyp	fenil
420.	-CH ₂ cyp	bencil
421.	-CH ₂ cyp	1-metilimidazol-4-il
422.	-CH ₂ cyp	3,5-dimetilisoxazol-4-il
423.	-CH ₂ cyp	2-metoxicarboniltien-3-il
424.	-CH ₂ cyp	4-fluorofenil
425.	-CH ₂ cyp	4-metilcarbonilaminofenil

TABLA 8 (continuación)



#	R ¹⁹	R ¹⁶
426.	-CH ₂ cyp	2-(fenilcarbonilaminometil)tien-5-il
427.	-CH ₂ cyp	1-naftil
428.	-CH ₂ cyp	6-quinolil
429.	-CH ₂ cyp	2-(trifluorometilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-7-il

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula II varían con el cambio estructural, en general, la actividad que poseen los compuestos de Fórmula II se puede demostrar *in vivo*. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que siguen se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y sus sales.

Evaluación biológica

Existen varios modelos para el estudio de la obesidad (ver por ejemplo, Bray, G. A., 1992, Prog. Brain Res. 93: 333-341; y Bray, G. A., 1989, Amer. J. Clin. Nutr. 5: 891-902). También se han identificados animales que tienen mutaciones que llevan a síndromes que incluyen síntomas de obesidad.

Se han hecho intentos de utilizar tales animales como modelo para el estudio de la obesidad, y hasta la fecha los modelos animales mejor estudiados para la obesidad genética son los ratones. Para revisiones, ver, por ejemplo, Friedman, J. M. *et al.*, 1991, Mamm. Gen. 1: 130-144; Friedman, J. M. y Liebel, R. L., 1992, Cell 69: 217-220.

Los ensayos que demuestran la actividad agonista MCR4/MCR3 de compuestos son bien conocidos en la técnica. Un ensayo particularmente útil es el sistema de inmunoensayo de enzima directo (EIA) BioTrack TM cAMP de Amersham Pharmacia Biotech, que cuantifica la respuesta de AMPc de las células a ligandos MC. Este sistema permite la cuantificación sencilla de la medida del AMPc celular total en células expuestas a ligandos selectivos. Resumido brevemente: células HEK transfectadas de forma estable con los receptores de MC-1, MC-2 o MC-4 se siembran en placas de microtitulación de 96 pocillos y se hacen crecer durante la noche. A las células se les administran dosis de los ligandos MC apropiados durante 1 hora y después se lisan. Una fracción del extracto de células lisadas se transfiere a una placa de ensayo. Se realiza el ensayo ELISA según las instrucciones del kit. Cada placa contiene una serie de patrones de AMPc para calcular una curva patrón, así como un agonista MC total como control positivo para cada receptor de MC. La actividad del AMPc se calcula como % de la actividad máxima de AMPc del agonista MC total control.

Ensayo de erección del pene en la rata

El método que se puede utilizar incluye una versión modificada del descrito por Heaton *et al.* (J. Urol., 145, 1099-1102, 1991) y Ghasi-Kanzari *et al.* (Pharmacol. Toxicol., 81, 81-84, 1997). Las ratas se mantienen en ciclo de 12-hr de luz/oscuridad inverso durante 5 días antes del ensayo. El día del ensayo, a los animales se les administra un compuesto por una vía intraperitoneal de administración 1 hora después de que las luces se hayan apagado y se ponen inmediatamente en jaulas individuales de plexiglás (32 x 14 x 13 cm). Con una luz roja, las ratas se observan durante 1 hora. Se registran el número de erecciones del pene y bostezos. Hay 10 animales por grupo de tratamiento y se utiliza la bromocriptina (4 mg/kg) como agente de referencia así como un vehículo control. Los datos se analizan comparando los grupos tratados con vehículo control utilizando la prueba U de Mann Whitney.

Ingesta de alimento inducida por ayuno en ratones

Para estos estudios se utilizaron ratones macho C57BL/6. Se eliminó la comida de los ratones enjaulados en grupo (5-8/jaula) durante la noche (16-18 horas). Al día siguiente, a los ratones se les administraron dosis de compuestos (en Captisol al 20% o HPMC/Tween o PBS, dependiendo de la solubilidad) y después se pusieron en jaulas individuales. Quince minutos después de las dosis sistémicas o 30 minutos después de dosis las intracerebroventriculares (i.c.v.) (es decir, el tiempo para recobrase de la anestesia), se puso en cada jaula una cantidad prepesada de comida. La comida se pesó después 1, 2 y 4 horas después de la reposición. La ingesta acumulativa de alimento se determinó como la diferencia entre el peso inicial de la comida y el peso de la comida en cada punto temporal. Para el análisis estadístico, los valores de la ingesta de alimento de los animales tratados con compuestos se compararon con los de los animales tratados con el vehículo control utilizando ANOVA seguido por una prueba post hoc (es decir, FLSD) si está justificado. Para estos estudios, los tamaños de los grupos para cada tratamiento fueron de 8-10 animales. Para la dosis por i.c.v., los animales se anestesiaron utilizando isoflurano. Después, la inyección i.c.v. se hizo utilizando la técnica de mano libre. Se dejó que los ratones se recuperaran durante 30 minutos antes del inicio del ensayo.

Los Ejemplos 11, 12 y 16 produjeron una reducción en la alimentación a concentraciones de 30 mg/kg o menores.

Formulaciones

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula II se pueden combinar como el principio activo en una mezcla estrecha con un soporte farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales. El soporte puede tener una amplia gama de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Al preparar las composiciones para formas de dosis orales, se pueden usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tal como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o soportes tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares en el caso de preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsula duras y blandas y comprimidos, siendo las preparaciones sólidas orales preferidas sobre las preparaciones líquidas.

También se abarca en la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la Fórmula II en asociación con uno o más soportes y/o diluyentes y/o adyuvantes (colectivamente denominados aquí como materiales "soporte") no tóxicos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento que se pretende.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden, por ejemplo, administrar de forma oral, a través de mucosa, tópica, rectal, pulmonar tal como mediante aerosol de inhalación, nasal o bucal o de forma parenteral entre otras intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de unidades de dosis que contienen soportes, adyuvantes, y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención se pueden procesar según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Por ejemplo, en el caso de un ser humano adulto de 70 kg de peso, estos pueden contener una cantidad de ingrediente activo desde alrededor de 0.7 a 3500 mg, preferiblemente desde alrededor de 5 a 1500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo en el estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, se puede determinar utilizando métodos rutinarios.

La cantidad de los compuestos que se administran y la pauta de dosis para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende en varios factores, entre otros, la edad, peso, sexo y situación médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. De este modo, la pauta de dosis puede variar ampliamente, pero se puede determinar rutinariamente utilizando métodos estándar. Una dosis diaria de alrededor de 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre alrededor de 0.1 y alrededor de 50 mg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente entre alrededor de 0.5 hasta 20 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en forma de una unidad de dosis que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosis son comprimidos o cápsulas.

Las soluciones o suspensiones de estos principios activos se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un agente tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidades de dosis orales con más ventajas en cuyo caso se utilizan obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje del compuesto activo en estas composiciones se puede, por supuesto, variar y puede ser convenientemente de entre alrededor del 2 por ciento hasta alrededor del 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar de forma intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o aerosol.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía administración indicada. Si se administra por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres celulósicos de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y después ser comprimido o encapsulado para la administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como se puede proporcionar en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa para el tratamiento de disfunciones sexuales los compuestos de la presente invención se pueden dar de forma oral o como un aerosol nasal.

En el caso de trastornos de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de los compuestos de esta invención al área afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, o pastas) y gotas adecuadas para la administración en el ojo, oído, o nariz. Una dosis tópica adecuada del principio activo de un compuesto de la invención es de 0.1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0.001% hasta el 10% peso/peso, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% peso/peso, pero preferiblemente no más del 5% peso/peso, y más preferiblemente desde el 0.1% al 1% de la formulación.

Cuando se formula en una pomada, los principios activos se pueden emplear con una base de pomada bien parafínica bien miscible en agua. De forma alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% peso/peso de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de forma conveniente un compuesto que aumente la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales aumentadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará utilizando un parche de tipo depósito y membrana porosa o de la variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el principio activo se distribuye de forma continua del depósito o microcápsulas a través de una membrana en el adhesivo permeable del principio activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el principio activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del principio activo al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente encapsulante también puede funcionar como membrana.

La fase oleaginosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos de una manera conocida. Mientras que la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos grasa y aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman la así llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y grasa forman la así llamada base emulsionante de pomada que forma la fase oleaginosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerol, lauril sulfato sódico, diesterato de glicerol solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del principio activo en la mayoría de los aceites adecuados para ser utilizados en formulaciones en emulsión farmacéuticas es muy baja. De este modo, la crema debería preferiblemente ser un producto no graso, que no destiña y lavable con la consistencia adecuada para evitar pérdidas de los tubos u otros envases. Se pueden utilizar ésteres alquílicos de cadena lineal o ramificada mono- o dibásicos tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato

de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. De forma alternativa, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tal como parafina blanda blanca u otros aceites minerales.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en donde los principios activos se disuelven o suspenden en un soporte adecuado, especialmente un solvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones a una concentración del 0.5 al 20%, de forma conveniente del 0.5 al 10% y particularmente alrededor del 1.5% peso/peso.

10 Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones o suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles utilizando uno o más de los soportes o diluyentes mencionados para el uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol benílico, cloruro de sodio, goma tragacanto, y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El compuesto activo también se puede administrar mediante inyección como una composición con los soportes adecuados incluyendo, solución salina, dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (esto es, Tween 80).

20 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden utilizar están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles, estériles se empleen convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. 25 Para este fin se puede utilizar cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- y diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo un aerosol de polvo seco.

30 Los supositorios para la administración rectal de la droga se pueden preparar mezclando la droga con un excipiente no irritante adecuado tal como mantequilla de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán la droga.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tal como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tal como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y cápsulas se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tal como agentes humectantes, edulcorantes, aromas y perfumes.

40 Algunos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aroma como aroma de cereza o naranja.

45 Lo anterior es meramente ilustrativo de la invención y no se pretende que limite la invención a los compuestos divulgados. Las variaciones y cambios que son evidentes para el experto en la materia se pretende que estén en el ámbito y naturaleza de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

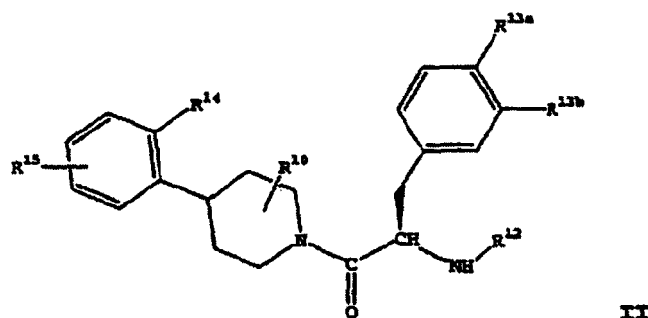
50

55

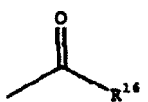
60

65

5



20



25

en donde R^{13a} y R^{13b} se seleccionan independientemente de H, flúor, yodo, bromo, cloro, alquilo de C₁₋₂, haloalquilo de C₁₋₂, fenilo, y alcoxi de C₁₋₂; o en donde R^{13a} y R^{13b} juntos forman un puente alquilenileno de C₁₋₄;

30

en donde R¹⁵ se selecciona de H, haloalquilo de C₁₋₂, alquilo de C₁₋₄, halo, -OR¹⁷, y -N(R¹⁷)₂;

35

a) heterociclico saturado de 4-6 miembros

40

b) heterociclico parcialmente insaturado de 10 miembros

c) heteroarilo de 5-10 miembros

45

d) aminoalquilo de C₁₋₄,

e) aminoalquilamino de C₁₋₄,

f) alquilamino de C₁₋₄-alquilamino de C₁₋₄,

50

g) alquilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄,

h) arilamino-alquilo de C₁₋₄,

55

i) arilo-alquilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄,

j) heterociclilo-alquilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄,

k) arilo, siempre que si el arilo está sustituido en 2, está sustituido en 2 con amino o cloro,

60

1) alquilo de C_{1-4} ,

m) aralquilo

65

n) heterociclilo-alquilo de C₁₋₄, siempre que R¹⁶ no sea 3-metilindol-1-iletilo,

o) cicloalquilo de C₅₋₆,

ES 2 296 968 T3

- p) aminoalcoxi de C_{1-4} ,
- q) heterociclilo-alcoxi de C_{1-4} ,
- 5 r) N-(heterociclilo-alquilo de C_{1-4})amino,
- s) arilo-alquilo de C_{1-4} donde la parte alquilo está sustituida con amino, hidroxilo o alquilamino de C_{1-4} , y
- 10 t) heterociclilo-alquilenilo de C_{1-4} donde la parte alquilenilo está sustituida con amino, hidroxilo, o alquilamino de C_{1-4} ;

en donde R^{17} se selecciona de H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

15 en donde R^{19} se selecciona de H, $R^{23}SO_2-$, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, amino-alquilo de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , heteroarilamino-alquilo de C_{1-6} , heteroarilo-alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , arilamino-alquilo de C_{1-6} , arilo-alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , heteroariloxi-alquilo de C_{1-6} , heteroarilo-alquilo de C_{1-6} , ariloxi-alquilo de C_{1-6} , arilo-alquilo de C_{1-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alquilcarbonilo de C_{1-6} , alcocarbonilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alquilcarbonilo de C_{1-6} , alquilaminocarbonilo de C_{1-6} , arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilcarbonilo de C_{1-6} , heteroarilo-alquilcarbonilo de C_{1-6} y heteroarilcarbonilo;

20 en donde R^{20} se selecciona de H, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, alquilsulfonilo de C_{1-3} , amino-alquilo de C_{1-3} , heterociclilo- $(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

25 alternativamente R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros;

30 en donde R^{21} se selecciona de H, alquilo de C_{1-6} , alquilenilo de C_{2-6} , alquiltio de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alquilcarbonilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , amino-alquilo de C_{1-6} , heterociclilo- $(CH_2)_n-$, cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

en donde R^{22} se selecciona de H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, heterociclilo- $(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

35 alternativamente R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno de la amida forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

40 en donde R^{23} se selecciona de H, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de $C_{3-7}-(CH_2)_n-$, heterociclilo- $(CH_2)_n-$, y arilo- $(CH_2)_n-$;

en donde n es 0, 1, 2 ó 3; y

en donde m es 0, 1 ó 2;

45 en donde arilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halalquilo de C_{1-2} , alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de $C_{3-6}-(CH_2)_n-$, cloro, flúor, $-OR^{17}$, $-NR^{17}SO_2R^{17}$, $N(R^{17})_2$, ciano, $-COR^{17}$, $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$, nitro, $-SO_2N(R^{17})_2$, $-S(O)_mR^{17}$, y haloalcoxi de C_{1-3} ;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 2. Compuesto de la reivindicación 1 en donde R^{10} es H;

en donde R^{13a} se selecciona de H, bromo, cloro, fenilo, trifluorometilo y metoxi;

55 en donde R^{13b} es H;

en donde R^{15} se selecciona de H y haloalquilo de C_{1-2}

en donde R^{16} se selecciona de

- 60 a) heterociclilo saturado de 4-6 miembros,
- b) heterociclilo parcialmente insaturado de 10 miembros,
- 65 c) heteroarilo de 5-10 miembros,
- d) aminoalquilo de C_{1-3} ,

ES 2 296 968 T3

- e) aminoalquilamino de C_{1-3} ,
- f) alquilamino de C_{1-3} -alquilamino de C_{1-3} ,
- 5 g) alquilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ,
- h) fenilamino-alquilo de C_{1-3} ,
- i) fenilo-alquilamino de C_{1-4} -alquilo de C_{1-3} ,
- 10 j) heterociclilo-alquilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ,
- k) fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, siempre que R^{16} no sea 2-metoxifenilo, 2-fenoxifenilo o 2-fenilaminofenilo,
- 15 l) alquilo de C_{1-3} ,
- m) fenilo-alquilo de C_{1-2} ,
- 20 n) heterociclilmetilo de 5-10 miembros saturado o parcialmente insaturado,
- o) heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo de C_{1-4} ,
- p) cicloalquilo de C_{5-6} opcionalmente sustituido,
- 25 q) aminoalcoxi de C_{1-3} ,
- r) [heterociclilo de 5 ó 6 miembros]-alcoxi de C_{1-3} ,
- 30 s) N-(heterociclilo de 5-10 miembros-alquilo de C_{1-3})amino,
- t) fenilo-alquilo de C_{1-2} donde la parte alquilo está sustituida con amino, hidroxilo o alquilamino de C_{1-3} , y
- 35 u) heterociclilo de 5 ó 6 miembros-alquilenilo de C_{1-3} donde la parte alquilenilo está sustituida con amino, hidroxilo, o alquilamino de C_{1-3} ;

en donde R^{17} se selecciona de H, alquilo de C_{1-3} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{3-6} , y $-(CH_2)_n$ -fenilo;

40 en donde R^{19} se selecciona de H, $R^{23}SO_2^-$, alquilo de C_{1-6} , amino-alquilo de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-3} , cicloalquilamino de C_{3-5} -alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-5} -alquilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , heteroarilamino-alquilo de C_{1-3} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , fenilamino-alquilo de C_{1-3} , fenil-alquilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , heteroariloxi de 5-6 miembros-alquilo de C_{1-3} , feniloxi-alquilo de C_{1-3} , hidroxilo-alquilo de C_{1-3} , fenil-alcoxi de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alquilcarbonilo de C_{1-3} , alcoxycarbonilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} -alquilcarbonilo de C_{1-3} , alquilaminocarbonilo de C_{1-3} ,
 45 cicloalquilcarbonilo de C_{3-6} , cicloalquilo de C_{3-6} -alquilcarbonilo de C_{1-3} , fenilcarbonilo, fenil-alquilcarbonilo de C_{1-3} , heteroarilo de 5 ó 6 miembros-alquilcarbonilo de C_{1-3} , heteroarilcarbonilo de 5 ó 6 miembros y $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{3-5} opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo de C_{1-2} ;

50 en donde R^{20} se selecciona de H, alquilo de C_{1-7} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{5-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 5-6 miembros, alquilsulfonilo de C_{1-3} , amino-alquilo de C_{1-3} , y $-(CH_2)_n$ -fenilo;

alternativamente R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros;

55 en donde R^{21} se selecciona de H, alquilo de C_{1-3} , alquilenilo de C_{2-3} , alquiltio de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , alquilcarbonilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} , amino-alquilo de C_{1-3} , $-(CH_2)_n$ -[heterociclilo de 5 ó 6 miembros], $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{5-6} , y $-(CH_2)_n$ -fenilo;

60 en donde R^{22} se selecciona de H, alquilo de C_{1-3} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -[heterociclilo de 5 ó 6 miembros] y $-(CH_2)_n$ -fenilo;

alternativamente R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno de la amida forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros; y

65 en donde R^{23} se selecciona de H, alquilo de C_{1-3} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -[heterociclilo de 5 ó 6 miembros] y $-(CH_2)_n$ -fenilo;

en donde fenilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de haloalquilo de C_{1-2} , alquilo de C_{1-2} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{4-6} , cloro, flúor, $-OR^{17}$, $-NR^{17}SO_2R^{17}$, $N(R^{17})_2$, ciano, $-COR^{17}$, $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$, nitro, $-SO_2N(R^{17})_2$, $-S(O)_mR^{17}$, y haloalcoxi de C_{1-2} ;

5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto de la reivindicación 2, en donde R^{13a} se selecciona de H, bromo, fenilo, y cloro;

10 en donde R^{14} se selecciona de trifluorometilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, $R^{19}R^{20}N$ -, $R^{19}R^{20}N$ -alquilo de C_{1-2} , y $(R^{21}R^{22}N)(O=C)$ -;

en donde R^{15} es H o trifluorometilo;

15 en donde R^{17} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilpropilo, feniletilo, bencilo y fenilo;

20 en donde R^{19} se selecciona de H, $R^{23}SO_2$ -, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isopentilo, 3-etilbutilo, hidroximetilo, hidroxietilo, ciclopropilmetilo, 1-(etoxicarbonil)cicloprop-2-ilmetilo, $R^{23}SO_2$ -, aminometilo, aminoetilo, dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dipropilaminoetilo, diisobutilaminoetilo, di-(*tert*-butil)aminoetilo, di-(3-etilbutil)aminoetilo, di-(ciclohexilmetil)aminoetilo, furilmetilaminoetilo, tienilmetilaminoetilo, bencilaminoetilo, di(furilmetil) aminoetilo, di(ciclopropilmetil)aminoetilo, di(tienilmetil) aminoetilo, di(bencil)aminoetilo, fenilmetoxietilo, piridiloximetilo, metiltiopropilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo, *tert*-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, metoxycarbonilo, metoximetilcarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, tienilmetilcarbonilo opcionalmente sustituido, bencilcarbonilo opcionalmente sustituido, fenilmetilcarbonilo opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido y piridilcarbonilo opcionalmente sustituido;

30 en donde R^{20} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilsulfonilo, aminoetilo, fenilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazolilmetilo opcionalmente sustituido, tienilmetilo opcionalmente sustituido, furilmetilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilmetilo opcionalmente sustituido, piridilmetilo opcionalmente sustituido, tienilmetilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, feniletilo opcionalmente sustituido y fenilpropilo opcionalmente sustituido;

35 de forma alternativa R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico seleccionado de triazolilo, tetrazolilo, 2-piridona, oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 4,5-dihidro-2-oxo-oxazolilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, 2-oxo-imidazolin-1-ilo, 3-metil-2-oxo-imidazolin-1-ilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo e isopropilo,

40 piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo e isopropilo,

45 imidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo e isopropilo, y

pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo e isopropilo;

50 en donde R^{21} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, metiltioetilo, metiltiometilo, metilcarbonilaminoetilo, metilcarbonilaminometilo, aminometilo, aminoetilo, 1-metilpirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piridilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, 4-clorofenilmetilo, 4-fenoxifeniletilo, bencilo y feniletilo;

55 en donde R^{22} es H o metilo;

de forma alternativa R^{21} y R^{22} juntos forman un anillo seleccionado de pirrolidinilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, 4-acetilpiperazinilo y 4-metilpiperazinilo; y

60 en donde R^{23} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, tienilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, feniletilo opcionalmente sustituido y fenilpropilo opcionalmente sustituido;

en donde fenilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, metilo, nitro, ciano, cloro, metoxi, feniloxi, acetilo, amino, dimetilamino y aminoetilo;

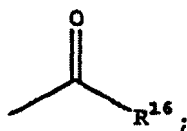
65 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuesto de la reivindicación 3, en donde R^{14} se selecciona de N-pirrolidinilcarbonilo, N-morfolinocarbonilo, N-piperidiniletilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilo, aminoetilaminocar-

bonilo, piridilaminocarbonilo, metiltioetilaminocarbonilo, metilcarbonilaminoetilaminocarbonilo, 1-metilpirrolidiniletaminocarbonilo, fenetilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, ciclohexilmetilaminocarbonilo, N-metil-N-fenetilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, 4-clorofenilmetilaminocarbonilo, fenoxifenetilaminocarbonilo, alilaminocarbonilo, 4-metilpiperazinilcarbonilo, 4-acetilpiperazinilcarbonilo, isopropilaminocarbonilo, 1-(N-ciclopropilmetilamino)etilo, 1-(N-metil-N-metilcarbonilamino)etilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 1-(N-isobutil-N-metilamino)etilo, N-ciclopropilmetil-N-propilaminometilo, N,N-diciclopropilmetilaminometilo, 1-(N-propil-N-metilamino)etilo, 1-(N-metil-N-metilsulfonilamino)etilo, triazolilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, 2-isopropilimidazol-1-ilmetilo, 2-propilimidazol-1-ilmetilo, 2-oxo-pirid-1-ilmetilo, 3-piridil-oximetilo, 2-metilimidazol-1-ilmetilo, tetrazolilmetilo, 2,5-dimetilpirrolidin-1-ilmetilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilmetilo, 2-oxo-piperidin-1-ilmetilo, 4,5-dihidro-2-oxo-oxazol-3-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo, 1-(N-etil-N-metilamino)etilo, 1-(N,N-dipropilamino)etilo, 1-(N,N-diisopropilamino)etilo, 1-(N-(1-etoxicarbonil)cicloprop-2-ilmetil-N-metilamino)etilo, 1-(N-(2-metilbutil)-N-metilamino)etilo, 1-(N-(4-metilcarbonilaminofenil)metil-N-metilamino)etilo, 1-(N-metilamino)etilo, 1-(N,N-dimetilamino)etilo, N,N-dimetilaminometilo, N-ciclopropilmetil-N-metilsulfonilaminometilo, 1-(N-(3-tienil)metil-N-metilamino)etilo, 1-(N-fenilmetoxietil-N-metilamino)etilo, 1-(N-(2-metoxifenil)metil-N-metilamino)etilo, 1-(N-(4-piridil)metil-N-metilamino)etilo, 1-(N-(2-pirrolidinil)metil-N-metilamino)etilo, 1-(N-(3-metoxifenil)metil-N-metilamino)etilo, 1-(N-(4-metoxifenil)metil-N-metilamino)etilo, 1-(N-bencil-N-metilamino)etilo, 1-(N-metil-N-aminoetilamino)etilo, 1-(N-ciclohexilmetil-N-metilamino)etilo, N,N-dimetilaminoetilo, N-(1-hidroxietil)-N-metilaminometilo, N-(1-hidroxietil)-N-metilaminometilo, N-propil-N-metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-N-propilamino, N-(metilsulfonil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(metilsulfonil)-N-aminoetilamino, N-(metilsulfonil)-N-(N',N'-dimetilaminoetil)amino, N-(N',N'-dietilaminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-dipropilaminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-diisobutilaminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-di-*tert*-butilmetilaminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-di-(3-etilbutil)aminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-di(ciclopropilmetil)aminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-di(ciclohexilmetil)aminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-di(2-furilmetil)aminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-di(3-tienilmetil)aminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(N',N'-di(bencil)aminoetil)-N-metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-N-isobutilamino, N-(metilsulfonil)-N-metilamino, N-(metilsulfonil)-N-fenetilamino, N-(metilsulfonil)amino, N-(bencilsulfonil)amino, N-(propilsulfonil)amino, N-(fenilsulfonil)amino, N-(fenilsulfonil)-N-fenilpropilamino, tienilsulfonilamino, (2-nitrofenil)metilsulfonilamino, (2,4,6-trimetilfenil)sulfonilamino, (2-cianofenil)sulfonilamino, N-metoximetilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-metilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-fenilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-(3-metoxifenilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-bencilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-ciclohexilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-tienilmetilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-feniletal-N-ciclopropilmetilamino, N-(2-imidazolil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(4-metil-5-imidazolil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(4-metil-5-imidazolilmetil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(4-imidazolilmetil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(5-imidazolilmetil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(2-tienilmetil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(3-tienilmetil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(3-furilmetil)-N-ciclopropilmetilamino, N-(4-imidazolil)-N-ciclopropilmetilamino, N-ciclopentilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-ciclohexilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-metiltiopropil-N-ciclopropilmetilamino, N-etilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-isopropilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-isobutilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N-etil-N-ciclopropilmetilamino, N-isobutil-N-ciclopropilmetilamino, N-ciclopropilcarbonil-N-ciclopropilmetilamino, N,N-di(ciclopropilmetil)amino, N-metoximetilcarbonil-N-aminoetilamino, N-etilcarbonil-N-aminoetilamino, N-isopropilcarbonil-N-aminoetilamino, N-isobutilcarbonil-N-aminoetilamino, N-*tert*-butilcarbonil-N-aminoetilamino, N-propilcarbonil-N-aminoetilamino, N-pentilcarbonil-N-aminoetilamino, N-etil-N-aminoetilamino, N-propil-N-aminoetilamino, N-ciclopropil-N-aminoetilamino, N-ciclopropilmetil-N-aminoetilamino, N-ciclobutilmetil-N-aminoetilamino, N-butil-N-aminoetilamino, N-pentil-N-aminoetilamino, N-hexil-N-aminoetilamino, N-heptil-N-aminoetilamino, N-(3-etilbutil)-N-aminoetilamino, N-ciclohexilcarbonil-N-aminoetilamino, N-fenilcarbonil-N-aminoetilamino, N-(3-metoxifenil)carbonil-N-aminoetilamino, N-bencilcarbonil-N-aminoetilamino, N-feniletalcarbonil-N-aminoetilamino, N-piridilcarbonil-N-aminoetilamino, N-tienilmetil-N-aminoetilamino, aminoetilamino, piridilcarbonilamino, N-ciclopropilmetilamino, metilcarbonilamino, metoxicarbonilamino, trifluorometilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, metilaminocarbonilamino, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, 2-oxo-imidazolin-1-ilo y 3-metil-2-oxo-imidazolin-1-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Compuesto de la reivindicación 3, en donde R¹² se selecciona de



y

en donde R¹⁶ se selecciona de

- a) heterociclilo saturado de 4-6 miembros,
- b) heterociclilo parcialmente insaturado de 10 miembros,

ES 2 296 968 T3

- c) heteroarilo de 5-10 miembros,
- d) aminoalquilo de C_{1-3} ,
- 5 e) aminoalquilamino de C_{1-3} ,
- f) alquilamino de C_{1-3} -alquilamino de C_{1-3} ,
- g) alquilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ,
- 10 h) fenilamino-alquilo de C_{1-3} ,
- i) fenilo-alquilamino de C_{1-4} -alquilo de C_{1-3} ,
- 15 j) heterociclilo-alquilamino de C_{1-3} -alquilo de C_{1-3} ,
- k) fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo,
- l) alquilo de C_{1-3} ,
- 20 m) fenilo-alquilo de C_{1-2} ,
- n) heterociclilmetilo de 5-10 miembros saturado o parcialmente insaturado,
- 25 o) heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo de C_{1-4} ,
- p) cicloalquilo de C_{5-6} opcionalmente sustituido,
- q) aminoalcoxi de C_{1-3} ,
- 30 r) [heterociclilo de 5 ó 6 miembros]-alcoxi de C_{1-3} ,
- s) N-(heterociclilo de 5-10 miembros-alquilo de C_{1-3})amino,
- 35 t) fenil-alquilo de C_{1-2} done la parte alquilo está sustituida con amino, hidroxí o alquilamino de C_{1-3} , y
- u) heterociclilo de 5 ó 6 miembros-alquilenilo de C_{1-3} donde la parte alquilenilo está sustituida con amino, hidroxí, o alquilamino de C_{1-3} ;
- 40 en donde los grupos heterociclilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos;
- y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Compuesto de la reivindicación 5, en donde R^{16} se selecciona de N-(piperidilmetil)amino, aminopropilamino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, N-metilaminometilo, N-(4-clorofenil)aminoetilo, N-metilaminoetilo, N,N-dimetilaminoetilo, 2-aminoetilo, aminopropoxi, pirrolidinilmetoxi, N-metilaminoetilamino, 3-aminociclopentilo, 4-aminociclohexilo, 1-aminociclohexilo, 2-indolilo, octahidro-indolilo, 1-metilindol-2-ilo, 3-piridilo, 2-piridilo, N-metilbenzopirrolilo, 5-benzopirrolilo, 2-benzofurano, benzodioxolilo, 2-benzotienilo, 4-imidazolilmetilo, 3-azetidínilo opcionalmente N-sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclohexilmetilo y bencilo, 6-quinolilo, 2-quinolilo, 3-isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, N-metilpirrolidin-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 3-fenilpirrolidin-2-ilo, (1-metil-5-oxo-2-(piridin-3-il)-pirrolidin-3-il)metilo, tienilo, 4-piperidilo, 4-piperidilmetilo, N-metil-4-piperidilo, N-metil-2-piperidilo, N-etil-4-piperidilo, N-isobutil-4-piperidilo, 3-piperidilo, 3-(aminometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, isopropilo, 4-clorofenilmetilo, bencilo, fenil-2-hidroxietilo, 1-(amino)bencilo, 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), naftilo, (2-bencilamino)etilo, imidazol-4-il-(1-amino)etilo, fenil-1-(metilamino)etilo y fenil-1-(amino)etilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Compuesto de la reivindicación 6 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionadas de

N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolil))carboxamida;

N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((2S)(1-metilpirrolidin-2-il))carboximida;

ES 2 296 968 T3

- N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((3S,1R)-3-aminociclopentil)carboxamida;
- 5 N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((1S,3R)-3-aminociclopentil)carboxamida;
- N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil](5-oxopirrolidin-2-il)carboxamida;
- 10 N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]azetidin-3-ilcarboxamida;
- N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]-2-(4-piperidil)acetamida;
- 15 N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-il)carboxamida;
- N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]((2S) pirrolidin-2-il)carboxamida;
- 20 ((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-N-[(1R)-1-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]carboxamida;
- 25 N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]fenil}piperidil)-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida;
- N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)-(metilsulfonil)amino]fenil}-piperidil)-2-oxoetil]azetidin-3-ilcarboxamida;
- 30 N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-piperidil}etil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida;
- N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(hidroxietil)fenil]-piperidil}-2-oxoetil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida;
- 35 N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-aminoetil)(metilsulfonil)amino]-fenil}-piperidil)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-carboxamida;
- 40 ((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(3-metil-2-oxo(4-imidazolinil)fenil]piperidil}-2-oxoetil)carboxamida;
- ((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil)fenil]piperidil}etil)carboxamida;
- 45 N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-{4-[2-(2-oxo(4-imidazolinil)fenil]-piperidil}etil)azetidin-3-ilcarboxamida;
- 3-(N-[(1R)-2-[4-(2-aminofenil)piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]carbamoil)(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo;
- 50 N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-[4-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}-fenil)piperidil]-2-oxoetil]((3S)-(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida;
- 55 N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-[4-(2-{[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]amino}fenil)piperidil}etil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida;
- N-[(1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(metilamino)carbonilamino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida;
- 60 N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-(metoxicarbonilamino)fenil]piperidil}-2-oxoetil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida;
- N-((1R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-fenil}piperidil)-2-oxoetil)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida; y
- 65 N-[(1R)-2-[4-{2-[(2-aminoetil)amino]fenil}piperidil]-1-[(4-clorofenil)metil]-2-oxoetil]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)carboxamida.

ES 2 296 968 T3

8. Compuesto de la reivindicación 3 en donde R^{12} se selecciona de bencilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{13a} y R^{13b} son independientemente H o cloro.

5 9. Compuesto de la reivindicación 8 en donde R^{12} se selecciona de oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 4-clorobencilo, benzoxazolo-2-ilo y bencilo.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

11. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-9 para la producción de un medicamento para tratar la obesidad.

12. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-9 para la producción de un medicamento para tratar la diabetes mellitus.

15 13. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-9 para la producción de un medicamento para tratar trastornos relacionados con la activación de un receptor acoplado a proteínas G en un mamífero.

14. Uso de la reivindicación 13 en donde el receptor es un receptor de melanocortina.

20 15. Uso de la reivindicación 14 en donde el receptor de melanocortina es MC4R.

25

30

35

40

45

50

55

60

65