



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 319 619**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02734135 .3**

(96) Fecha de presentación : **03.05.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1392298**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos condensados.**

(30) Prioridad: **04.05.2001 US 288665 P**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2009

(72) Inventor/es: **Chen, Xiaoqi;
Dai, Kang;
Fan, Pingchen;
Huang, Shugui;
Li, Leping y
Mihalic, Jeffrey, Thomas**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Compuestos heterocíclicos condensados.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a la conducta alimentaria, la homeostasis energética y la ansiedad.

10 Antecedentes de la invención

Los receptores acoplados a proteína G desempeñan un papel importante en diversos procesos de señalización, que incluyen los implicados en la transducción de señales sensoriales y hormonales. Los trastornos alimentarios, que representan una preocupación sanitaria importante en todo el mundo, se han asociado a la regulación de los 15 GPCR. Por una parte, trastornos tales como la obesidad, el exceso de acumulación de grasa en los tejidos subcutáneos, se manifiestan por un incremento del peso corporal. Los individuos que son obesos tienen a menudo, o son susceptibles a, alteraciones médicas que incluyen dificultades respiratorias, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión. Por otra parte, los trastornos tales como caquexia, la carencia general de nutrición y el deterioro progresivo asociado a una enfermedad crónica y/o una alteración psíquica, están asociados a una disminución del peso 20 corporal.

Se ha descubierto previamente que el neuropéptido hormona concentradora de melanina (MCH), un péptido hipotalámico cíclico implicado en la regulación de varias funciones en el cerebro, es un regulador importante de la conducta alimentaria y de la homeostasis energética. Se ha determinado previamente que MCH es el ligando natural 25 del receptor acoplado a proteína G (GPCR) huérfano de 353 aminoácidos denominado SLC-1 (también conocido como GPR24). Con posterioridad a esta determinación, SLC-1, que es secuencialmente homólogo a los receptores de somatostatina, se denomina con frecuencia receptor de la hormona concentradora de melanina (receptor de MCH, MCHR o MCHR1) (véase Chambers *et al.*, *Nature* 400:261-65 (1999); Saito *et al.*, *Nature* 400:265-69 (1999); y Saito *et al.*, *TEM* 11(8):299-303 (2000)).

30 Existen pruebas convincentes de que MCH está implicado en la regulación de la conducta alimentaria. En primer lugar, la administración intracerebral de MCH en ratas dio como resultado la estimulación de la alimentación. Además, el ARNm correspondiente al precursor de MCH está incrementado en el hipotálamo de ratones genéticamente obesos y de animales en ayunas. Finalmente, los ratones deficientes en MCH son más flacos y tienen una ingestión de alimentos 35 disminuida respecto de los ratones normales. Se cree que MCH ejerce su actividad uniéndose a MCHR, lo que da como resultado la movilización del calcio intracelular y la reducción concomitante de los niveles de AMPc (véase Chambers *et al.*, *Nature* 400:261-65 (1999); Shimada *et al.* *Nature* 396:670-74 (1998)). MCH también activa los canales de 40 potasio rectificadores de entrada, y se ha descubierto que MCHR interacciona tanto con la proteína G α i como con la proteína G α q (Saito *et al.*, *TEM* 11(8):299-303 (2000)). Además, el análisis de la localización tisular de MCHR indica que se expresa en las regiones del cerebro implicadas en el aprendizaje olfativo y el refuerzo. Los datos acumulados sugieren que los moduladores de MCHR deberían tener efecto sobre la regulación neuronal de la ingestión de alimentos (véase Saito *et al.*, *Nature* 400:265-69 (1999)).

45 Se ha demostrado que MCH modula otras conductas distintas de la alimentación, tales como la ansiedad (Gonzales *et al.* (1996) *Peptides* 17:171-177; Monzon *et al.* (1999) *Physiol. Behav.* 67:813-817).

La identificación de los moduladores de MCHR es útil para el estudio de los procesos fisiológicos mediados por MCHR y para el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a la regulación del peso, el aprendizaje, la ansiedad y otras funciones neuronales.

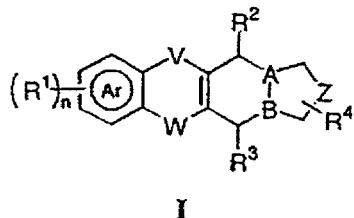
50 La síntesis de compuestos heterocíclicos fusionados tales como 6H-pirido[4,3-*b*]carbazoles se conoce en la técnica anterior; véase, por ejemplo, el resumen de M. Sainsbury (*Synthesis* 7:437-48 (1977)) y la síntesis de derivados de 1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-6H-pirido[4,3-*b*]carbazol de Rastogi *et al.* (*Indian Journal of Chemistry* 10:673-4 (1972)).

55 Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos fusionados y composiciones, y sus métodos de uso para tratar o prevenir enfermedades y trastornos mediados por MCHR. En particular, la presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para tratar enfermedades y trastornos asociados a la conducta alimentaria, la homeostasis energética y la ansiedad.

ES 2 319 619 T3

Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I):



en la que

15 A y B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR' y N, en la que R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ y -C(O)NR⁵R⁶;

V se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R")- y -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

20 W se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R")- y -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

25 Z se selecciona del grupo que consiste en -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- y -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ y -S(O)_mR⁷;

30 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR", -SR", arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R')C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, S(O)_mR⁷, -CN y -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo y arilalquilo (C₁-C₅);

35 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OR", =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) y arilo, en la que R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo y arilalquilo (C₁-C₅);

40 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR", -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) y arilo, en la que R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo y arilalquilo (C₁-C₅);

45 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo;

50 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo y arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

el subíndice n es un número entero de 0 a 8; y



55 50 representa un anillo arilo o heteroarilo simple o fusionado, en el que dicho anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos de N, O o S;

con la condición de que R² no es hidrógeno cuando



60 60 es benceno, A y B son ambos CH, V es un enlace, W es -N(R")- y Z es -NR-CH₂-.

65 Los compuestos proporcionados en la fórmula anterior pretenden incluir todas las sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona la composición reivindicada en la reivindicación 19, los primeros usos médicos reivindicados en las reivindicaciones 20, 24 y 26, y el método reivindicado en la reivindicación 31.

ES 2 319 619 T3

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 proporciona las estructuras de los compuestos ejemplares de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y definiciones

Las abreviaturas usadas aquí son las convencionales, a menos que se indique de otra manera.

El término “MCHR” se refiere a la proteína receptora 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1), a menos que se indique de otra manera.

Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y/o sus síntomas asociados.

Los términos “prevenir” y “prevención” se refieren a un método para disminuir la probabilidad o eliminar la posibilidad de contraer una enfermedad.

Como se usa aquí, la expresión “enfermedad o trastorno mediado por MCHR” y similares se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por una actividad de MCHR inadecuada, p.ej., menor o mayor que la normal. Una enfermedad o trastorno mediado por MCHR puede estar completa o parcialmente mediado por una actividad inadecuada de MCHR. Sin embargo, una enfermedad o trastorno mediado por MCHR es uno en el que la modulación de MCHR da como resultado un efecto sobre la enfermedad o el trastorno subyacente (p.ej., un antagonista de MCHR da como resultado una mejora en el bienestar del paciente, al menos en algunos pacientes). Las enfermedades y trastornos ejemplares mediados por MCHR incluyen la obesidad, los trastornos alimentarios y otros trastornos de la conducta, tales como los trastornos de ansiedad y los trastornos afectivos.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que es suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se está tratando.

Como se usa aquí, el término “obesidad” se refiere a la acumulación excesiva de grasa corporal. La obesidad puede tener determinantes genéticos, ambientales (p.ej., gasto menor de energía que la que se ingiere) y regulatorios. Los trastornos cardiovasculares, lipídicos y metabólicos, tales como hipertensión, hiperlipidemia, cardiopatía isquémica y diabetes, están asociados habitualmente a la obesidad.

Como se usa aquí, las expresiones “trastorno alimentario”, “trastorno de la alimentación” y similares se refieren a una alteración psíquica y/o de la conducta asociada a una disminución excesiva del peso corporal y/o a esfuerzos inadecuados para evitar la ganancia de peso, p.ej., mediante el ayuno, el vómito autoinducido o el abuso de laxantes o diuréticos. La depresión está asociada habitualmente a los trastornos de la alimentación. Los trastornos de la alimentación ejemplares incluyen anorexia nerviosa y bulimia.

Como se usa aquí, la expresión “trastorno de ansiedad” se refiere a una alteración psíquica y/o de la conducta caracterizada por inquietud o agitación persistente y generalizada, tensión o irritabilidad sobre, p.ej., la salud, el trabajo, el dinero o la familia, debida a ninguna razón concreta. Un trastorno de ansiedad puede ir acompañado por taquicardia o disnea. Los trastornos de ansiedad ejemplares incluyen ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, crisis de angustia, trastorno de angustia y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Como se usa aquí, la expresión “trastorno afectivo” se refiere a una alteración psíquica y/o de la conducta caracterizada por ataques persistentes y generalizados de euforia y/o depresión. Los trastornos afectivos ejemplares incluyen la depresión y los trastornos bipolares. La ansiedad está frecuentemente asociada a los trastornos afectivos, tales como depresión.

El término “modular” se refiere a la capacidad de un compuesto para incrementar o disminuir la función o la actividad de MCHR. La modulación, como se describe aquí, incluye la inhibición o la activación de MCHR, directa o indirectamente. Los inhibidores son compuestos que, p.ej., se unen, bloquean total o parcialmente la estimulación, disminuyen, evitan, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o reducen la transducción de la señal, p.ej., los antagonistas. Los activadores son compuestos que, p.ej., se unen, estimulan, incrementan, abren, activan, facilitan, incrementan la activación, sensibilizan o aumentan la transducción de la señal, p.ej., los agonistas.

El término “alquilo”, solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de otra manera, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o su combinación, que puede estar completamente saturado, mono- o poliinsaturado, y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tiene el número designado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₁₀ significa uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburo saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo,

ES 2 319 619 T3

(ciclohexil)metilo, ciclopripilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término “alquilo”, a menos que se indique de otra manera, también pretende incluir los derivados de alquilo definidos con más detalle más adelante como “heteroalquilo”, “cicloalquilo” y “alquileno”. El término “alquileno”, solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano, como se exemplifica mediante $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$. Típicamente, un grupo alquilo tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, y se prefiere que esos grupos tengan 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un “alquilo inferior” o “alquileno inferior” es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que tiene en general ocho o menos átomos de carbono.

El término “heteroalquilo”, solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique de otra manera, un radical estable de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o sus combinaciones, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede tener opcionalmente un sustituyente cuaternario. El/los heteroátomo(s) O, N y S pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo de Si puede estar colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, lo que incluye la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, -CH=CH-O-CH_3 , $\text{-Si(CH}_3\text{)}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ y $\text{-CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $\text{-CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. También están incluidos en el término “heteroalquilo” los radicales descritos con más detalle más adelante como “heteroalquileno” y “heterocicloalquilo”. El término “heteroalquileno”, solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se exemplifica mediante $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ y $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos pueden ocupar también cualquier o ambos extremos de la cadena. Además, para los grupos ligadores de alquileno y heteroalquileno, no se presupone ninguna orientación del grupo ligador.

Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, solos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique de otra manera, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

Los términos “halo” o “halógeno”, solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otra manera, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, los términos tales como “fluoroalquilo” pretenden incluir monofluoroalquilo y polifluoroalquilo.

El término “arilo”, empleado solo o en combinación con otros términos (p.ej., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) significa, a menos que se indique de otra manera, un sustituyente aromático que puede ser un anillo simple o anillos múltiples (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos de manera covalente. Los anillos pueden contener cada uno de cero a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y de azufre están opcionalmente oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno tiene(n) opcionalmente sustituyentes cuaternarios. Los grupos arilo que contienen heteroátomos se pueden denominar “heteroarilo” y pueden estar unidos al resto de la molécula por medio de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes aceptables descrito más adelante.

El término “arilalquilo” pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (p.ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) o un grupo heteroalquilo (p.ej., fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Cada uno de los términos anteriores (p.ej., “alquilo”, “heteroalquilo” y “arilo”) pretende incluir tanto las formas sustituidas como sin sustituir del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (que incluyen los grupos denominados a menudo alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados de: $\text{-OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $=\text{NR'R''}$, $=\text{SR}'$, $=\text{halógeno}$, $=\text{SiR'R''}$, $=\text{OC(O)R}'$, $=\text{C(O)R}'$, $=\text{CO}_2\text{R}'$, $=\text{CONR'R''}$, $=\text{OC(O)NR'R''}$, $=\text{NR'C(O)R}'$, $=\text{NR'-C(O)NR''R}'$, $=\text{NR'C(O)R}'$, $=\text{NH-C(NH}_2\text{)=NH}$, $=\text{NR'C(NH}_2\text{)=NH}$, $=\text{NH-C(NH}_2\text{)=NR}'$, $=\text{S(O)R}'$, $=\text{S(O)}_2\text{R}'$, $=\text{S(O)}_2\text{NR'R''}$, $=\text{CN}$ y $=\text{NO}_2$ en un número que oscila de cero a $(2N+1)$, en el que N es el número total de átomos de carbono en tal radical.

ES 2 319 619 T3

R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) sin sustituir y heteroalquilo, arilo sin sustituir, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sin sustituir, o grupos arilalquilo (C₁-C₄). Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A 5 partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos tales como haloalquilo (p.ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (p.ej., -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

De forma similar, los sustituyentes para los grupos arilo son variados, y se seleccionan de: -halógeno, -OR', 10 -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''C(O)NR''R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi (C₁-C₄), y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila de cero al 15 número total de valencias disponibles en el sistema de anillos aromáticos; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo, arilo sin sustituir, (arilo sin sustituir)-alquilo (C₁-C₄), y (arilo sin sustituir)oxialquilo (C₁-C₄).

Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace simple, y q es un número entero de 0 a 2. De forma alternativa, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo 20 arilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 25 3. Uno de los enlaces simples del anillo nuevo así formado se puede sustituir opcionalmente con un enlace doble. De forma alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes al anillo arilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t, en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'. El sustituyente R' en -NR' y -S(O)₂NR' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) sin sustituir.

Como se usa aquí, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir las sales de los compuestos activos que se 30 preparan con ácidos o bases relativamente atóxicas, que dependen de los sustituyentes particulares hallados en los compuestos descritos aquí. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, sola o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente básicas, se pueden obtener 35 las sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, solo o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, 40 carbónico, hidrogenocarbonato, ácido fosfórico, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato, ácido yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente atóxicos tales como ácido acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, 45 fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y las sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funciones básicas y ácidas que permiten 50 que los compuestos se conviertan en las sales de adición de base o de ácido.

Se pueden regenerar las formas neutras de los compuestos poniendo en contacto la sal con una base o ácido 55 y aislando el compuesto original de manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, así como en formas solvatadas, 55 que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas sin solvatar y pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces 60 dobles; todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales pretenden estar abarcados dentro del alcance de la presente invención.

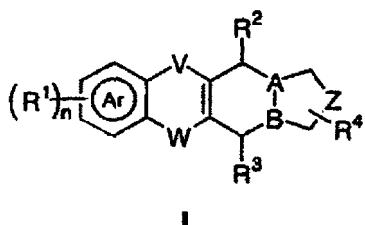
Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones artificiales de isótopos atómicos 65 en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcar con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la presente invención, radiactivas o no, pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

General

MCHR (nº de acceso de GenBank U71092) se expresa en el cerebro, a niveles moderados en el ojo y en el músculo esquelético, y a niveles bajos en la lengua y en la hipófisis. Las pruebas indican que MCHR está implicado en, entre otros, el aprendizaje olfatorio, la regulación de la conducta alimentaria y el metabolismo energético, la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal tras el estrés, el despertar y la sensación de ansiedad (Saito *et al.*, *TEM* 11(8):299-303 (2000)). Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de MCHR, y así son útiles en, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de trastornos asociados a estos procesos.

10 **Realizaciones de la invención***Compuestos*

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos representados mediante la fórmula (I):



25 en la que

A y B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR' y N, en la que R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ y -C(O)NR⁵R⁶;

30 V se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R")- y -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

35 W se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R")- y -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

Z se selecciona del grupo que consiste en -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- y -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ y -S(O)_mR⁷;

40 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluorualquilo (C₁-C₅), -OR'', -SR'', -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, S(O)_mR⁷, -CN y -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo y arilalquilo (C₁-C₅);

45 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OR'', =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) y arilo, en la que R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo y arilalquilo (C₁-C₅);

50 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR'', -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) y arilo, en la que R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo y arilalquilo (C₁-C₅);

55 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo y arilalquilo;

60 el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

el subíndice n es un número entero de 0 a 8; y



65 Ar representa un anillo arilo o heteroarilo simple o fusionado, en el que dicho anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos de N, O o S;

ES 2 319 619 T3

con la condición de que R² no es hidrógeno cuando



5 es benceno, A y B son ambos CH, V es un enlace, W es -N(R")- y Z es -NR-CH₂-.

Los compuestos proporcionados en la fórmula anterior pretenden incluir todas las sales farmacéuticamente aceptables. Alguien de experiencia en la técnica entenderá que la fórmula I representa varios isómeros estructurales. Los 10 isómeros preferidos son aquellos en los que



15 es un anillo arilo o heteroarilo simple y el subíndice n es un número entero de 0 al número máximo



permisible de sustituyentes en el anillo. Por ejemplo, cuando 20 es benceno, el subíndice n es un número entero



de 0 a 4. Cuando 25 es piridina, el subíndice n es un número entero de 0 a 3.



Cuando 30 es un anillo arilo o heteroarilo fusionado, el anillo contiene preferiblemente dos a tres anillos y el subíndice n es un número entero de 0 al número máximo permisible de sustituyentes en el anillo. Por ejemplo, cuando



35 es un anillo arilo o heteroarilo fusionado que contiene tres anillos, el subíndice n es un número entero de 0 a 8.

En un grupo de realizaciones preferidas,



40 es un anillo biarilo y el subíndice n es un número entero de 0 a 6.

En un grupo de realizaciones preferidas,



45 es benceno y el subíndice n es un número entero de 0 a 4.

En otro grupo de realizaciones preferidas, A y B son ambos C(R').

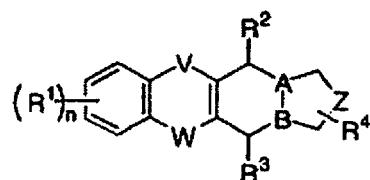
En otro grupo de realizaciones preferidas, A es C(R') y B es N.

50 En otro grupo de realizaciones preferidas, W es N(R"). En una realización particularmente preferida, W es NH.

En otro grupo de realizaciones preferidas, V es un enlace o C(O).

En otro grupo de realizaciones preferidas, Z es -N(R)-CH₂-.

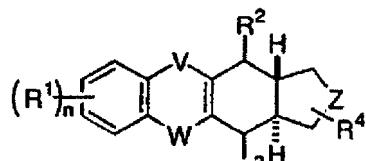
55 En otro grupo de realizaciones preferidas, R es heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇). En un grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (II):



65

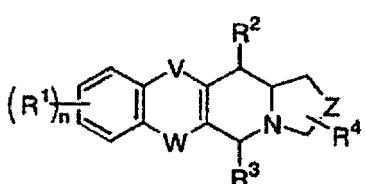
ES 2 319 619 T3

En otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (III):



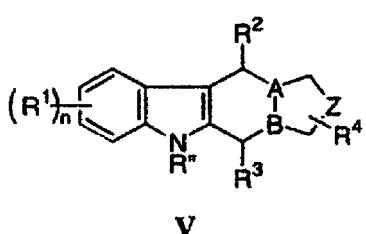
10

Aún otro grupo de realizaciones preferidas está representado por la fórmula (IV):



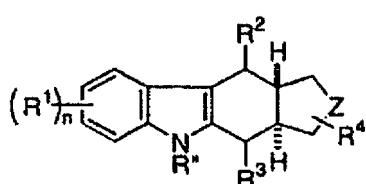
20

En aún otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (V):



35

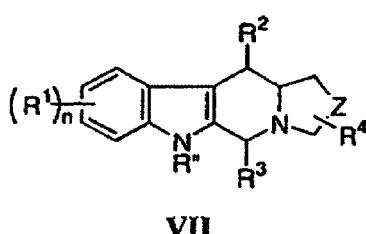
40 En aún otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (VI):



50

En aún otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (VII):

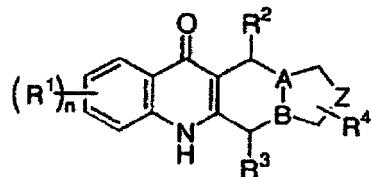
55



65

ES 2 319 619 T3

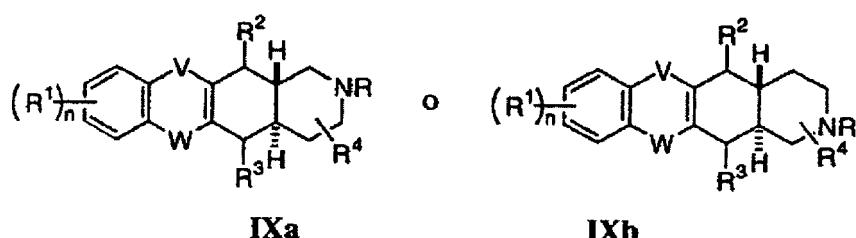
En aún otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (VIII):



15

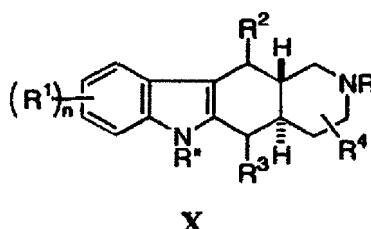
VIII

En aún otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula:

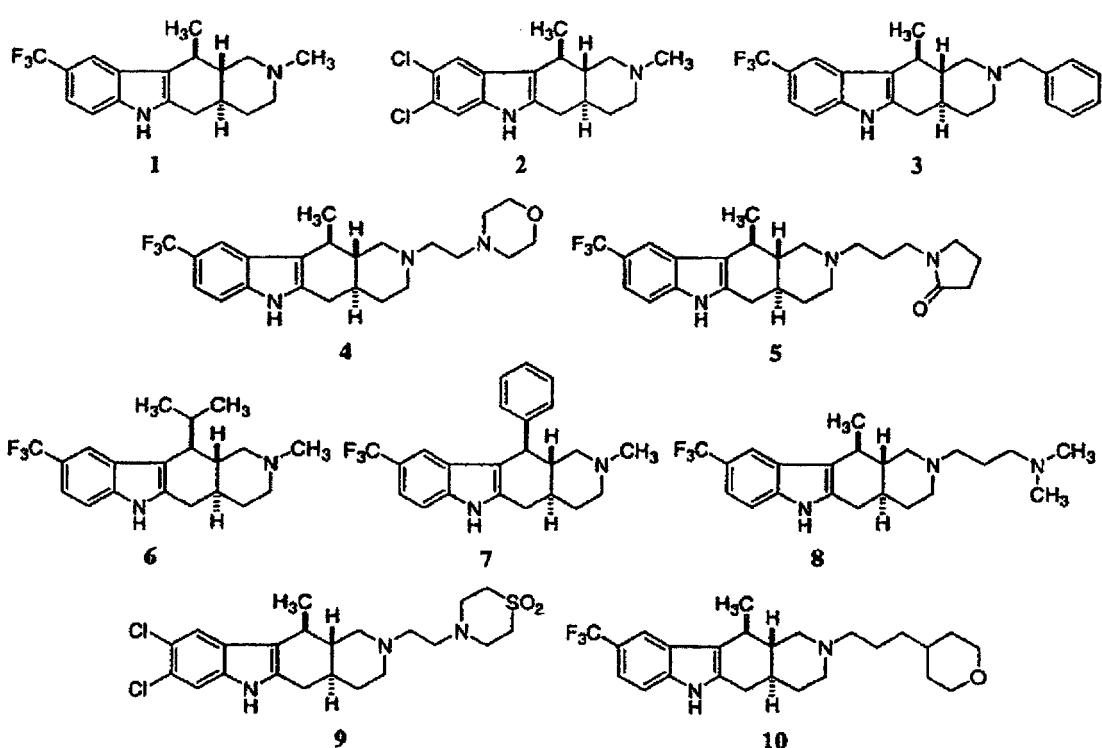


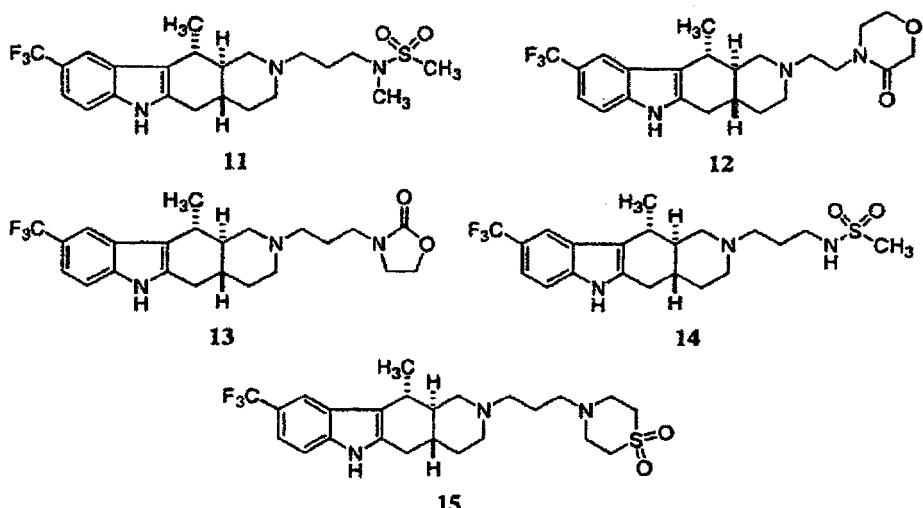
25

En un grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (X):

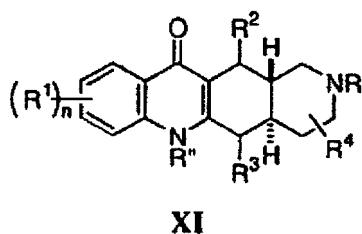


Las estructuras ejemplares dentro de este grupo preferido de realizaciones son:





En otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos tienen la fórmula (XI):



Composiciones

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que comprenden compuestos de Fórmula I.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que son adecuadas para el uso farmacéutico o diagnóstico. Las composiciones comprenden los compuestos de las fórmulas I-XI proporcionadas anteriormente, en combinación con un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente o aceptable para el diagnóstico. Las presentes 40 composiciones son útiles para tratar o prevenir enfermedades y trastornos mediados por MCHR, tales como obesidad y trastornos alimentarios, p.ej. anorexia nerviosa. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia diversidad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Así, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección, por ejemplo de forma intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Además, los compuestos descritos aquí se pueden administrar mediante 45 inhalación, por ejemplo de forma intranasal. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma transdérmica. También se contemplan otras rutas de administración para el uso con los compuestos de la presente invención, que incluyen la administración prolongada y la administración rectal.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo 50 o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de las fórmulas I-XI o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas I-XI.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos 55 farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sobres, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente 60 dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas, y se comprime con la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos contienen preferiblemente de alrededor del 5% o el 10% al 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, 65 almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de punto de fusión bajo, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con el material de encapsulamiento como vehículo, lo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros

ES 2 319 619 T3

vehículos, está rodeado por un vehículo, el cual está así asociado con él. De forma similar, están incluidos los sobres y las pastillas. Se pueden usar comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sobres y pastillas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

5 Para preparar supositorios, primero se funde una cera de punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicerídos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes del tamaño adecuado, se deja enfriar y por tanto solidificar.

10 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o en agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución de polietilenglicol acuoso.

15 Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se deseé. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden hacer dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos.

20 También están incluidas las preparaciones en forma sólida que se pretende convertir, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

25 La preparación farmacéutica está preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, y el envase contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sobre o pastilla, o puede ser el número apropiado de éstos en forma envasada.

30 La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar desde 0,1 mg hasta 1000 mg, preferiblemente 1,0 mg a 100 mg según la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede contener también, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

35 En el uso terapéutico para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por MCHR, los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención se administran a la dosis inicial de alrededor de 0,001 mg/kg hasta alrededor de 100 mg/kg diariamente. Se prefiere un rango de dosis diaria de alrededor de 0,1 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg. Las dosis, sin embargo, se pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar, y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosis apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia del médico. En general, el tratamiento se inicia con dosis más bajas, 40 que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se incrementa poco a poco hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. Por comodidad, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día, si se desea.

45 Las composiciones se pueden combinar ventajosamente y/o usar en combinación con agentes útiles en el tratamiento y/o la prevención de la obesidad y de los trastornos alimentarios y de las patologías asociadas (p.ej., enfermedad cardiovascular e hipertensión). En muchos casos, la administración de los presentes compuestos o composiciones junto con estos agentes alternativos incrementa la eficacia de tales agentes. Por lo tanto, en algunos casos, los presentes compuestos, cuando se combinan o se administran en combinación con, p.ej., agentes anti-obesidad, se pueden usar en dosis que son menores que las cantidades esperadas cuando se usan solos, o menores que las cantidades calculadas para la terapia de combinación.

50 Los agentes adecuados para la terapia de combinación incluyen aquellos que están disponibles comercialmente actualmente, y aquellos que están en desarrollo o que se desarrollarán. Los agentes ejemplares útiles en el tratamiento de la obesidad incluyen los agonistas del receptor β_3 -adrenérgico, leptina o sus derivados y los antagonistas del neuropeptido Y. Los agentes ejemplares útiles en el tratamiento de la ansiedad y/o de los trastornos afectivos incluyen las benzodiacepinas, p.ej., alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, oxazepam, y similares; antidepresivos heterocíclicos, p.ej., amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, doxepina, trimipramina, clomipramina, protriptilina, amoxapina y maprotilina; inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), p.ej., fenelzina y tranielcipromina; inhibidores de la reabsorción de serotonina (SRIIs); inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs), p.ej., fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; antidepresivos serotonérgicos-no-adrenérgicos, p.ej., venlafaxina; antagonistas de 5-HT2, p.ej., trazadona, nefazodona y mirtazapina; y antidepresivos catecolaminérgicos, p.ej., bupropion.

Métodos de uso

65 La presente solicitud describe métodos para usar los compuestos de fórmula I para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado a la conducta alimentaria, la homeostasis energética y la ansiedad. Las enfermedades y trastornos ejemplares asociados a la conducta alimentaria, la homeostasis energética y la ansiedad incluyen los tras-

tornos alimentarios, tales como anorexia nerviosa y bulimia, la obesidad, los trastornos de ansiedad, p.ej., trastorno de ansiedad generalizada, ataques de angustia, trastorno de angustia y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), y trastornos afectivos, p.ej., depresión y trastornos bipolares. Los métodos para usar los compuestos de fórmula I para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la conducta alimentaria incluyen los métodos para modificar el comportamiento alimentario o la ingestión de alimentos, por ejemplo, estimular o inhibir el comportamiento alimentario o incrementar o disminuir la ingestión de alimentos. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

La presente solicitud también describe métodos para usar los compuestos de fórmula I para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por MCHR. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

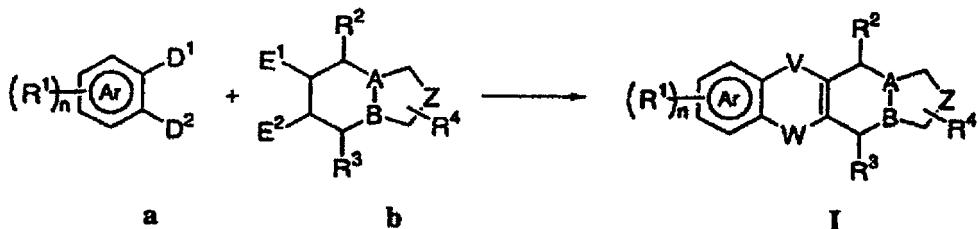
La presente solicitud describe además métodos para usar los compuestos de fórmula I para modular MCHR. Los métodos comprenden poner en contacto una célula con el compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención pueden modular también los receptores acoplados a proteína G relacionados con MCHR, p.ej., MCHR2 (véanse los n°s de publicación internacional WO 00/49046 y WO 01/07606).

Preparación de los compuestos

A continuación se ilustra un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I:

Esquema 1



Se representa una ruta sintética general en el Esquema 1, que comprende una condensación del resto arilo sustituido a con una estructura bicíclica b. En el compuesto a, D¹ es hidrógeno, halógeno, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶, en el que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definieron anteriormente, y D² es un enlace, -N(R")-, -N(grupo protector)-, -S- o -O-, en el que R" se define como anteriormente y el grupo protector es un grupo protector de amino. Los grupos protectores de amino convencionales consisten en grupos conocidos que se usan para bloquear de forma protectora un grupo amino durante los procedimientos de síntesis descritos aquí. Estos grupos bloqueantes convencionales son fácilmente eliminables, es decir, se pueden eliminar, si se desea, mediante procedimientos que no provocarán la escisión u otra ruptura de las porciones restantes de la molécula. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud tomando en cuenta el nivel de experiencia en la técnica, y con referencia a libros de texto habituales, tales como Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York (1991). En el compuesto b, E¹ es hidrógeno, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶, en el que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se definen como anteriormente, y E² es =O o -NR⁵R⁶, en el que R⁵ y R⁶ se definen como anteriormente. Cuando el compuesto a, en el que D¹ es hidrógeno y D² es -N(R")- o -N(grupo protector)-, -S- o -O-, reacciona con el compuesto b, en el que E¹ es hidrógeno y E² es =O, en las condiciones de indolización de Fisher típicas, se produce un compuesto de fórmula I, en el que V es un enlace y W es -N(R")-, -N(grupo protector)-, -S- o -O-. De forma alternativa, se consigue una transformación similar en condiciones más suaves antes de la condensación con el compuesto a. Un método preferido es usar un grupo precursor en lugar de Z y transformar tal grupo en el Z deseado en la síntesis posterior.

Alguien de experiencia en la técnica entenderá que la síntesis proporcionada anteriormente se puede modificar para usar materiales de partida diferentes y reactivos alternativos para llevar a cabo las transformaciones deseadas. Por lo tanto, la síntesis y los reactivos descritos aquí se expresan en forma de realizaciones no limitantes.

Los materiales representados por el compuesto a están disponibles comercialmente (Aldrich Chemical), o se pueden obtener de forma sintética siguiendo los procedimientos de la bibliografía.

Una manera de preparar los compuestos representados por el compuesto b es mediante el proceso de anelación de Robinson entre una cetona cíclica y una enona sustituida, seguido por la saturación del enlace doble. Alguien de experiencia en la técnica apreciará fácilmente que hay disponibles otros métodos. Se puede controlar la estereoquímica relativa y la estereoquímica absoluta del proceso. Las formas individuales del compuesto b, p.ej., diastereómeros y enantiómeros, se pueden formar mediante reacciones estereocontroladas, o se pueden separar, p.ej., mediante técnicas cromatográficas (diastereómeros) y mediante resolución (enantiómeros).

Análisis de los compuestos

- Se puede determinar la actividad de los polipéptidos de MCHR mediante el uso de una diversidad de ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar los efectos funcionales, químicos y físicos, p.ej., medir la unión de ligando (p.ej., unión de ligando radiactivo), concentraciones de segundo mensajero (p.ej., AMPc, GMPc, IP₃, DAG o Ca²⁺), flujo de iones, niveles de fosforilación, niveles de transcripción, concentraciones de neurotransmisor, y similares. Además, se pueden usar tales ensayos para analizar los inhibidores y activadores de MCHR. Se pueden usar ensayos de cribado para identificar los moduladores que se pueden usar como agentes terapéuticos, p.ej., antagonistas de la actividad de MCHR.
- Los moduladores de la actividad de MCHR se pueden analizar mediante el uso de los polipéptidos de MCHR descritos anteriormente, recombinantes o naturales. La proteína se puede aislar, expresarla en una célula, expresarla en una membrana derivada de una célula, expresarla en un tejido o en un animal, de forma recombinante o natural. Por ejemplo, se pueden usar células de riñón, células de hígado, células de colon, células transformadas o membranas. La modulación se analiza mediante el uso de uno de los ensayos *in vitro* o *in vivo* descritos aquí. También se puede examinar la transducción de la señal *in vitro* con reacciones solubles o en estado sólido, mediante el uso de una molécula químérica tal como un dominio extracelular de un receptor unido covalentemente a un dominio de transducción de la señal heterólogo, o un dominio extracelular heterólogo unido covalentemente al dominio transmembranario y/o citoplásmico de un receptor. También se puede examinar la amplificación génica. Además, se pueden usar dominios de unión del ligando de la proteína de interés *in vitro* en reacciones solubles o en estado sólido para ensayar la unión del ligando.
- Se puede analizar la unión de un ligando a MCHR, un dominio, o una proteína químérica en disolución, en una bicapa de membrana, unida a una fase sólida, en una monocapa lipídica, o en vesículas. Se puede analizar la unión de un modulador mediante el uso, p.ej., de cambios en las características espectroscópicas (p.ej., fluorescencia, absorbancia, índice de refracción) y en las propiedades hidrodinámicas (p.ej., forma), cromatográficas o de solubilidad.
- También se pueden examinar las interacciones MCHR-proteína G mediante, por ejemplo, el análisis de la unión de la proteína G a MCHR, o se puede examinar su liberación desde MCHR. Por ejemplo, en ausencia de GTP, un activador conducirá a la formación de un complejo fuerte de una proteína G (las tres subunidades) con MCHR. Este complejo se puede detectar de una diversidad de maneras, como se indicó anteriormente. Tal ensayo se puede modificar para buscar inhibidores. En una realización, se añade un activador a MCHR y proteína G en ausencia de GTP, se deja formar un complejo fuerte, y después se criba en busca de inhibidores observando la disociación del complejo MCHR-proteína G. En presencia de GTP, la liberación de la subunidad α de la proteína G de las otras dos subunidades de la proteína G sirve como criterio de activación.
- Una proteína G activada o inhibida alterará a su vez las propiedades de los efectores posteriores tales como proteínas, enzimas y canales. Los ejemplos clásicos son la activación de la GMPc fosfodiesterasa por la transducina en el sistema visual, adenilato ciclase por la proteína G estimuladora, fosfolipasa C por Gq y otras proteínas G afines, y la modulación de diversos canales por la proteína Gi y por otras proteínas G. También se pueden examinar consecuencias posteriores tales como la generación de diacilglicerol e IP₃ por la fosfolipasa C, y a su vez la movilización de calcio por IP₃.
- El MCHR activado se convierte en un sustrato para las quinasas que fosforilan la cola C-terminal del receptor (y posiblemente también otros sitios). Así, los activadores provocarán la transferencia de ³²P desde GTP marcado con el emisor γ hasta el receptor, lo cual se puede analizar con un contador de centelleo. La fosforilación de la cola C-terminal provocará la unión de proteínas similares a arrestina e interferirá con la unión de las proteínas G. La ruta quinasa/arrestina desempeña un papel clave en la desensibilización de muchos receptores GPCR. Para una revisión general de la transducción de señales de GPCR y de los métodos para ensayar la transducción de señales, véase, p.ej., *Methods in Enzymology*, vols. 237 y 238 (1994) y el volumen 96 (1983); Bourne *et al.*, *Nature* 10:349:117-27 (1991); Bourne *et al.*, *Nature* 348:125-32 (1990); Pitcher *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.* 67:653-92 (1998).
- Las muestras o los ensayos que se tratan con un inhibidor o activador potencial de MCHR se comparan con las muestras de control sin el compuesto de ensayo, para examinar el grado de la modulación. Se asigna un valor de actividad relativa de MCHR de 100 a las muestras de control (sin tratar con los activadores o los inhibidores). La inhibición de MCHR se consigue cuando el valor de actividad de MCHR respecto del control es de alrededor del 90%, opcionalmente el 50%, opcionalmente el 25-0%. La activación de MCHR se consigue cuando el valor de actividad de MCHR respecto del control es del 110%, opcionalmente el 150%, 200-500%, o 1000-2000%.
- Los cambios en el flujo de iones se pueden analizar determinando los cambios en la polarización (es decir, el potencial eléctrico) de la célula o membrana que expresa MCHR. Un medio para determinar los cambios de la polarización celular es midiendo los cambios de corriente (por lo cual se miden los cambios de polarización) con técnicas de pinzamiento de voltaje y de pinzamiento zonal, p.ej., el modo de “célula unida”, el modo “del revés” y el modo de “célula completa” (véase, p.ej., Ackerman *et al.*, *New Engl. J. Med.* 336:1575-1595 (1997)). Las corrientes en células completas se determinan convenientemente mediante el uso de la metodología habitual (véase, p.ej., Hamil *et al.*, *Pflugers. Archiv.* 391:85 (1981)). Otros ensayos conocidos incluyen los ensayos de flujo de iones radiomarcados y los ensayos de fluorescencia mediante el uso de colorantes sensibles al voltaje (véase, p.ej., Vestergaard-Bogind *et al.*, *J. Membrane Biol.* 88:67-75 (1988); Gonzales & Tsien, *Chem. Biol.* 4:269-277 (1997); Daniel *et al.*, *J. Pharmacol. Meth.* 25:185-193 (1991); Holevinsky *et al.*, *J. Membrane Biology* 137:59-70 (1994)). En general, los compuestos a analizar están presentes en el intervalo de 1 pM a 100 mM.

ES 2 319 619 T3

- Los efectos de los compuestos de ensayo sobre la función de los polipéptidos se pueden medir examinando cualquiera de los parámetros descritos anteriormente. Se puede usar cualquier cambio fisiológico adecuado que se vea afectado por la actividad de MCHR para determinar la influencia de un compuesto de ensayo sobre los polipéptidos de esta invención. Cuando las consecuencias funcionales se determinan mediante el uso de células o animales intactos,
- 5 se puede medir también una diversidad de efectos tales como la liberación de transmisores, la liberación de hormonas, los cambios transcripcionales para los marcadores genéticos conocidos y sin caracterizar (p.ej., transferencias de Northern), los cambios en el metabolismo celular tales como el crecimiento de las células o los cambios de pH, y los cambios en segundos mensajeros intracelulares tales como Ca^{2+} , IP3 o AMPc.
- 10 Los ensayos preferidos de MCHR incluyen células que contienen colorantes sensibles a iones o a voltaje para que actúen como indicadores de la actividad del receptor. Los ensayos para determinar la actividad de tales receptores pueden usar también agonistas y antagonistas conocidos para otros receptores acoplados a proteína G como controles negativos o positivos para determinar la actividad de los compuestos analizados. En los ensayos para identificar compuestos moduladores (p.ej., agonistas, antagonistas), los cambios en la concentración de iones en el citoplasma o el
- 15 potencial de la membrana se monitorizarán mediante el uso de un indicador fluorescente sensible a iones o al potencial de membrana, respectivamente. Entre los indicadores sensibles a iones y las sondas de potencial que se pueden emplear están las descritas en el catálogo de Molecular Probes de 1997. Para los receptores acoplados a proteína G, se pueden usar proteínas G promiscuas tales como $\text{G}\alpha 15$ y $\text{G}\alpha 16$ en el ensayo de elección (Wilkie *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **88**:10049-10053 (1991)). Tales proteínas G promiscuas permiten el acoplamiento de una amplia diversidad
- 20 de receptores a las rutas de transducción de señales en células heterólogas.

La activación del receptor inicia típicamente sucesos intracelulares posteriores, p.ej., incrementos de los segundos mensajeros tales como IP3, lo que libera las reservas intracelulares de iones de calcio. La activación de ciertos receptores acoplados a proteína G estimula la formación de trifosfato de inositol (IP3) por medio de la hidrólisis mediada por la fosfolipasa C del fosfatidilinositol (Berridge & Irvine, *Nature* 312:315-21 (1984)). IP3 a su vez estimula la liberación de las reservas de iones de calcio intracelulares. Así, se puede usar un cambio en las concentraciones citoplasmáticas de iones de calcio, o un cambio en las concentraciones de segundo mensajero tal como IP3 para determinar la función del receptor acoplado a proteína G. Las células que expresan tales receptores acoplados a proteína G pueden exhibir concentraciones de calcio citoplasmáticas incrementadas como resultado de la contribución tanto de las reservas intracelulares como por medio de la activación de los canales de iones, en cuyo caso puede ser deseable aunque no necesario llevar a cabo tales ensayos en un tampón exento de calcio, complementado opcionalmente con un agente quelante tal como EGTA, para distinguir la respuesta fluorescente resultante de la liberación del calcio de las reservas internas.

Otros ensayos pueden implicar la determinación de la actividad de los receptores que, cuando se activan, dan como resultado un cambio en la concentración de los nucleótidos cíclicos intracelulares, p.ej., AMPc o GMPc, activando o inhibiendo los efectores posteriores tales como la adenilato ciclase. Existen canales iónicos controlados por nucleótidos cíclicos, p.ej., los canales de los bastones fotorreceptores y los canales de las neuronas olfativas, que son permeables a los cationes tras la activación mediante la unión de AMPc o GMPc (véase, p.ej., Altenhofen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88:9868-9872 (1991) y Dhallan *et al.*, *Nature* 347:184-187 (1990)). En los casos en los que la activación del receptor da como resultado una disminución de las concentraciones de nucleótidos cíclicos, puede ser preferible exponer las células a agentes que incrementan las concentraciones intracelulares de nucleótidos cíclicos, p.ej., forskolina, antes de añadir un compuesto activador del receptor a las células en el ensayo. Las células para este tipo de ensayo se pueden producir mediante cotransfección de una célula hospedadora con ADN que codifica un canal de iones controlado por nucleótidos cíclicos, GPCR fosfatasa y ADN que codifica un receptor (p.ej., ciertos receptores de glutamato, receptores de acetilcolina muscarínicos, receptores de dopamina, receptores de serotonina, y similares), que, cuando se activa, provoca un cambio en las concentraciones de nucleótidos cíclicos en el citoplasma.

En una realización, los cambios en el AMPc o GMPc intracelular se pueden medir mediante el uso de inmunoensayos. Se puede usar el método descrito en Offermanns & Simon, *J. Biol. Chem.* **270**:15175-15180 (1995) para determinar la concentración de AMPc. Además, se puede usar el método descrito en Felley-Bosco *et al.*, *Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol.* **11**:159-164 (1994) para determinar la concentración de GMPc. Además, se describe un equipo de ensayo para medir AMPc y/o GMPc en la patente de EE.UU. 4.115.538, incorporada aquí como referencia. En otra realización, se puede analizar la hidrólisis de fosfatidil inositol (PI) según la patente de EE.UU. 5.436.128, incorporada aquí como referencia.

55 En otra realización, se pueden medir los niveles de transcripción para determinar el efecto de un compuesto de ensayo sobre la transducción de la señal. Se pone en contacto una célula hospedadora que contiene la proteína de interés con un compuesto de ensayo durante un tiempo suficiente para lograr cualquier interacción, y después se mide el nivel de expresión génica. La cantidad de tiempo para lograr tales interacciones se puede determinar empíricamente, tal como llevando a cabo un análisis a lo largo del tiempo y midiendo el nivel de transcripción como función del tiempo. La cantidad de transcripción se puede medir mediante el uso de cualquier método adecuado conocido para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la expresión de ARNm de la proteína de interés se puede detectar mediante el uso de transferencias de Northern, o sus productos polipeptídicos se pueden identificar mediante el uso de inmunoensayos. De forma alternativa, se pueden usar ensayos basados en la transcripción mediante el uso de un gen indicador, como se describe en la patente de EE.UU. 5.436.128. Los genes indicadores pueden ser, p.ej., cloranfenicol acetiltransferasa, luciferasa de luciérnaga, luciferasa bacteriana, β -galactosidasa y fosfatasa alcalina. Además, se puede usar la proteína de interés como un indicador indirecto por medio de la unión de un segundo indicador tal como proteína verde fluorescente (véase, p.ej., Mistili & Spector, *Nature Biotechnology* **15**:961-964 (1997)).

La cantidad de transcripción se compara después con la cantidad de transcripción en la misma célula en ausencia del compuesto de ensayo, o se puede comparar con la cantidad de transcripción en una célula sustancialmente idéntica que carece de la proteína de interés. Una célula sustancialmente idéntica puede derivar de las mismas células a partir de las cuales se preparó la célula recombinante, pero que no ha sido modificada mediante la introducción de ADN heterólogo. Cualquier diferencia en la cantidad de transcripción indica que el compuesto de ensayo tiene alterada de alguna manera la actividad de la proteína de interés.

Bibliotecas combinatorias

En una realización referida, los métodos de cribado de elevado rendimiento implican proporcionar una biblioteca química o peptídica combinatoria que contiene un gran número de compuestos terapéuticos potenciales (compuestos moduladores o ligandos potenciales). Tales “bibliotecas químicas combinatorias” o “bibliotecas de ligandos” se criban después en uno o más ensayos, como se describe aquí, para identificar los miembros de la biblioteca (especies o subclases químicas particulares) que exhiben una actividad característica deseada. Los compuestos así identificados pueden servir como “compuestos de partida” convencionales, o se pueden usar ellos mismos como agentes terapéuticos potenciales o reales.

Una biblioteca química combinatoria es una colección de diversos compuestos químicos generados mediante síntesis química o síntesis biológica, combinando varios “bloques de construcción” químicos, tales como reactivos. Por ejemplo, una biblioteca química combinatoria lineal, tal como una biblioteca de polipéptidos, se forma combinando un grupo de bloques de construcción químicos (aminoácidos) de todas las maneras posibles para una longitud de compuesto dada (es decir, el número de aminoácidos en un compuesto polipeptídico). Se pueden sintetizar millones de compuestos químicos por medio de tal mezcla combinatoria de bloques de construcción químicos.

Los expertos en la técnica conocen la preparación y el cribado de las bibliotecas químicas combinatorias. Tales bibliotecas químicas combinatorias incluyen, pero no se limitan a, las bibliotecas peptídicas (véase, p.ej., la patente de EE.UU. 5.010.175, Furka, *Int. J. Pept. Prot. Res.* 37:487-493 (1991) y Houghton *et al.*, *Nature* 354:84-88 (1991)). También se pueden usar otras especies químicas para generar bibliotecas con diversidad química. Tales especies químicas incluyen, pero no se limitan a: peptoides (p.ej., publicación PCT nº WO 91/19735), péptidos codificados (p.ej., publicación PCT WO 93/20242), bio-oligómeros aleatorios (p.ej., publicación PCT nº WO 92/00091), benzodiazepinas (p.ej., pat. de EE.UU. nº 5.288.514), diversómeros tales como hidantoínas, benzodiazepinas y dipéptidos (Hobbs *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90:6909-6913 (1993)), polipéptidos vinílicos (Hagihara *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 114:6568 (1992)), moléculas peptidomiméticas no peptídicas con estructura de glucosa (Hirschmann *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 114:9217-9218 (1992)), síntesis orgánicas análogas de bibliotecas de compuestos pequeños (Chen *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 116:2661 (1994)), oligocarbamatos (Cho *et al.*, *Science* 261:1303 (1993)), y/o fosfonatos de peptidilo (Campbell *et al.*, *J. Org. Chem.* 59:658 (1994)), bibliotecas de ácidos nucleicos (véase Ausubel, Berger y Sambrook, anteriormente mencionados), bibliotecas de ácidos nucleicos peptídicos (véase, p.ej., la patente de EE.UU. 5.539.083), bibliotecas de anticuerpos (véase, p.ej., Vaughn *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14(3):309-314 (1996) y PCT/US96/10287), bibliotecas de carbohidratos (véase, p.ej., Liang *et al.*, *Science*, 274:1520-1522 (1996) y la patente de EE.UU. 5.593.853), bibliotecas de moléculas orgánicas pequeñas (véase, p.ej., benzodiazepinas, Baum C&EN, 18 de enero, página 33 (1993); isoprenoides, patente de EE.UU. 5.569.588; tiazolidinonas y metatiazanonas, patente de EE.UU. 5.549.974; pirrolidinas, patentes de EE.UU. 5.525.735 y 5.519.134; compuestos de morfolino, patente de EE.UU. 5.506.337; benzodiazepinas, documento 5.288.514, y similares).

Los dispositivos para la preparación de bibliotecas combinatorias están disponibles comercialmente (véase, p.ej., 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA). Además, hay disponibles comercialmente numerosas bibliotecas combinatorias propiamente dichas (véase, p.ej., ComGenex, Princeton, N.J., Tripos, Inc., St. Louis, MO, 3D Pharmaceuticals, Exton, PA, Martek Biosciences, Columbia, MD, etc.).

Cribado de elevado rendimiento

Se pueden usar ensayos de elevado rendimiento para determinar la presencia, ausencia, cuantificación u otras propiedades de los compuestos particulares para analizar una biblioteca combinatoria que contiene un gran número de compuestos terapéuticos potenciales (compuestos moduladores potenciales). Los ensayos se diseñan típicamente para cribar grandes bibliotecas químicas mediante la automatización de las etapas de ensayo y para proporcionar compuestos a partir de cualquier fuente conveniente para los ensayos, que se llevan a cabo típicamente en paralelo (p.ej., en formatos de microtitulación o en placas de microtitulación en ensayos robotizados). Los ensayos preferidos detectan la activación o la inhibición de la actividad de MCHR.

En los ensayos de elevado rendimiento de la invención, es posible cribar hasta varios miles de moduladores o ligandos diferentes en un solo día. En particular, cada pocillo de una placa de microtitulación se puede usar para llevar a cabo un ensayo distinto con un modulador potencial seleccionado, o, si se deben observar los efectos de la concentración o del tiempo de incubación, se puede analizar un único modulador en 5-10 pocillos. Así, en una única placa de microtitulación estándar se pueden ensayar alrededor de 100 (p.ej., 96) moduladores. Si se usan placas de 1536 pocillos, entonces se pueden ensayar fácilmente de alrededor de 100 a alrededor de 1500 compuestos diferentes en una única placa. Es posible utilizar para los ensayos varias placas diferentes por día; es posible realizar ensayos de cribado de hasta alrededor de 6.000-20.000 compuestos diferentes mediante el uso de los sistemas integrados de la invención.

ES 2 319 619 T3

La molécula de interés se puede unir al componente en estado sólido, directa o indirectamente, por medio de un enlace covalente o no covalente, p.ej., por medio de un marcador. El marcador puede ser cualquiera de una diversidad de componentes. En general, se fija a un soporte sólido una molécula que se une al marcador (un ligador del marcador), y la molécula marcada de interés (p.ej., la molécula de transducción de señal de interés) se une al soporte sólido mediante la interacción del marcador y del ligador del marcador.

Se pueden usar varios marcadores y ligadores del marcador, basándose en las interacciones moleculares conocidas descritas en la bibliografía. Por ejemplo, cuando un marcador tiene un ligador natural, por ejemplo, biotina, proteína A o proteína G, se puede usar junto con ligadores del marcador apropiados (avidina, estreptavidina, neutravidina, la región Fc de una inmunoglobulina, etc.). También están ampliamente disponibles los anticuerpos hacia moléculas con ligadores naturales tales como biotina, y los ligadores del marcador apropiados; véase el catálogo de 1998 de SIGMA Immunochemicals (SIGMA, St. Louis MO).

De forma similar, se puede usar cualquier compuesto hapténico o antigénico en combinación con un anticuerpo apropiado para formar un par marcador/ligador del marcador. Hay disponibles comercialmente miles de anticuerpos específicos, y se describen muchos anticuerpos adicionales en la bibliografía. Por ejemplo, en una configuración habitual, el marcador es un primer anticuerpo y el ligador del marcador es un segundo anticuerpo que reconoce al primer anticuerpo. Además de las interacciones anticuerpo-antígeno, también son apropiadas las interacciones receptor-ligando como pares marcador-ligador del marcador. Por ejemplo, se pueden usar agonistas y antagonistas de los receptores de la membrana celular para formar pares de marcador inmovilizable y del resto de captura. Por ejemplo, se pueden emplear en los métodos de la presente invención las interacciones receptor celular-ligando, tales como transferrina, c-Kit, ligandos de receptores virales, receptores de citocinas, receptores de quimiocinas, receptores de interleucinas, receptores de inmunoglobulinas y anticuerpos, la familia de cadherinas, la familia de integrinas y la familia de selectinas (véase, p.ej., Pigott & Power, *The Adhesion Molecule Facts Book I* (1993)). De forma similar, las toxinas y los venenos, los epítitos virales, las hormonas (p.ej., opiáceos, esteroides, etc.), los receptores intracelulares (p.ej. que actúan de mediadores en el efecto de diversos ligandos pequeños, que incluyen esteroides, hormona tiroidea, retinoides y vitamina D; péptidos), los fármacos, las lectinas, los carbohidratos, los ácidos nucleicos (las configuraciones poliméricas lineales y cíclicas), los oligosacáridos, las proteínas, los fosfolípidos y los anticuerpos pueden interaccionar con diversos receptores celulares.

Los polímeros sintéticos, tales como los poliuretanos, poliésteres, policarbonatos, poliureas, poliamidas, polietileniminas, polisulfuros de aríleno, polisiloxanos, poliimidas y poliacetatos pueden formar también un marcador o ligador del marcador apropiado. Muchos otros pares marcador/ligador del marcador son útiles también en los sistemas de ensayo descritos aquí, como sería evidente para un experto tras la revisión de esta descripción.

Los ligadores habituales tales como los péptidos, poliéteres, y similares pueden servir también como marcadores, e incluyen las secuencias polipeptídicas, tales como las secuencias poli-gly de entre alrededor de 5 y 200 aminoácidos. Las personas expertas en la técnica conocen tales ligadores flexibles. Por ejemplo, hay disponibles ligadores de polietilenglicol de Shearwater Polymers, Inc. Huntsville, Alabama. Estos ligadores tienen opcionalmente enlaces amida, enlaces sulfhidrilo o enlaces heterofuncionales.

Los ligadores del marcador se fijan a los sustratos sólidos mediante el uso de cualquiera de una diversidad de métodos disponibles actualmente. Los sustratos sólidos se derivatizan o se funcionalizan habitualmente exponiendo todo o parte del sustrato a un reactivo químico que fija un grupo químico a la superficie que es reactivo con una porción del ligador del marcador. Por ejemplo, los grupos que son adecuados para la unión a una porción de cadena más larga incluirían los grupos amina, hidroxilo, tiol y carboxilo. Se pueden usar aminoalquilsilanos e hidroxialquilsilanos para funcionalizar una diversidad de superficies, tales como superficies de vidrio. La construcción de tales matrices de biopolímeros en fase sólida se describe en la bibliografía. Véase, p.ej., Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154 (1963) (que describe la síntesis en fase sólida de, p.ej., péptidos); Geysen *et al.*, *J. Immun. Meth.* 102:259-274 (1987) (que describe la síntesis de componentes en fase sólida en varillas); Frank & Doring, *Tetrahedron* 44:6031-6040 (1988) (que describe la síntesis de diversas secuencias peptídicas en discos de celulosa); Fodor *et al.*, *Science*, 251:767-777 (1991); Sheldon *et al.*, *Clinical Chemistry* 39(4):718-719 (1993); y Kozal *et al.*, *Nature Medicine* 2(7):753-759 (1996) (que describen matrices de biopolímeros fijados a sustratos sólidos). Las aproximaciones que no son químicas para fijar ligadores del marcador a sustratos incluyen otros métodos habituales, tales como calor, reticulación mediante radiación UV, y similares.

Aún otro ensayo de los compuestos que modulan la actividad de MCHR implica el diseño de fármacos asistido por ordenador, en el que se usa un sistema informático para generar una estructura tridimensional de MCHR basándose en la información estructural codificada por la secuencia de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos introducida interacciona directamente y activamente con un algoritmo preestablecido en un programa informático para producir modelos estructurales de la proteína secundarios, terciarios y cuaternarios. Los modelos de la estructura de la proteína se examinan después para identificar las regiones de la estructura que tienen la capacidad de unir, p.ej., moduladores. Estas regiones se usan después para identificar los moduladores que se unen a la proteína.

La secuencia de aminoácidos representa una estructura primaria que codifica la información necesaria para formar la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria de la proteína de interés. El programa informático observa ciertos parámetros codificados por la secuencia primaria para generar el modelo estructural. Estos parámetros se denominan "términos de energía", y principalmente incluyen los potenciales electrostáticos, los potenciales hidrofóbicos, las

superficies accesibles al disolvente y la formación de enlaces de hidrógeno. Los términos de energía secundarios incluyen los potenciales de Van der Waals. Las moléculas biológicas forman las estructuras que minimizan los términos de energía de una manera acumulativa. El programa informático utiliza, por tanto, estos términos codificados por la estructura primaria o la secuencia de aminoácidos para crear el modelo estructural secundario.

5 La estructura terciaria de la proteína codificada por la estructura secundaria se forma después basándose en los términos de energía de la estructura secundaria. En este punto, el usuario puede introducir variables adicionales tales como si la proteína está asociada a la membrana o es soluble, su localización en el cuerpo, y su localización celular, p.ej., citoplasmática, superficial o nuclear. Estas variables, junto con los términos de energía de la estructura secundaria, se usan para formar el modelo de la estructura terciaria. Al formar el modelo de la estructura terciaria, el programa informático hace coincidir las caras hidrofóbicas de la estructura secundaria con caras similares, y las caras hidrofílicas de la estructura secundaria con caras similares.

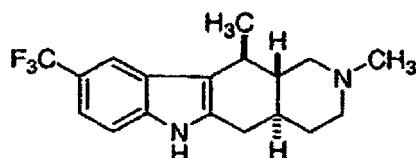
10 Una vez que se ha generado la estructura, se identifican las regiones de unión de ligando potenciales mediante el sistema informático. Las estructuras tridimensionales de los ligandos potenciales se generan introduciendo las secuencias de aminoácidos o de nucleótidos o las fórmulas químicas de los compuestos, como se describió anteriormente. La estructura tridimensional del ligando potencial se compara después con la de la proteína GPCR para identificar los ligandos que se unen a GPCR. La afinidad de unión entre la proteína y los ligandos se determina mediante el uso de los términos de energía para determinar qué ligandos tienen una probabilidad incrementada de unirse a la proteína.

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración solamente, y no a modo de limitación. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros que no son críticos que se podrían cambiar o modificar para producir resultados esencialmente similares.

20 Ejemplos

25 Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Los espectros de ^1H -RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz de Varian Gemini. Los picos significativos se tabulan en el siguiente orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en hercios (Hz) y número de fotones. Los espectros de masas con ionización electrónica (EI) se registraron en un espectrómetro de masas 5989A de Hewlett Packard. Los resultados de la espectrometría de masas se informaron como la proporción de masa respecto de carga, seguida por la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis). Se informa un único valor m/e para el ión $\text{M}+\text{H}$ (o, según se indique, $\text{M}-\text{H}$) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Se llevó a cabo el análisis de espectrometría de masas con ionización mediante electronebulización (ESI) en un espectrómetro de masas con electronebulización 1100 MSD de Hewlett-Packard mediante el uso de HPLC HP1 100 para la administración de la muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro con el disolvente de administración en el espectrómetro de masas, que realizó un barrido de 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positivo, mediante el uso de 1:1 acetonitrilo/agua con un 1% de ácido acético como disolvente de administración. Los compuestos proporcionados más adelante se pudieron analizar también en el modo ESI negativo, mediante el uso de NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de administración. El análisis mediante HPLC analítica se llevó a cabo en un sistema de la serie 1050 de Hewlett-Packard equipado con una fase inversa de C18 (4,6 mm x 150 mm) fabricado por Shiseido Co., Japón. La elución en gradiente se llevó a cabo mediante el uso de un porcentaje variable de acetonitrilo y agua (cada uno con un 0,1% de ácido trifluoroacético añadido) como fase móvil. El análisis de la pureza óptica se llevó a cabo también en un sistema de la serie 1050 de Hewlett-Packard equipado con una columna de HPLC quirala (ChiralPak AD, 4,6 mm x 150 mm) adquirida de Chiral Technology. Se usó isopropanol (3%) y hexano (97%) que contenían un 0,1% de dietilamina como fase móvil.

50 Ejemplo 1

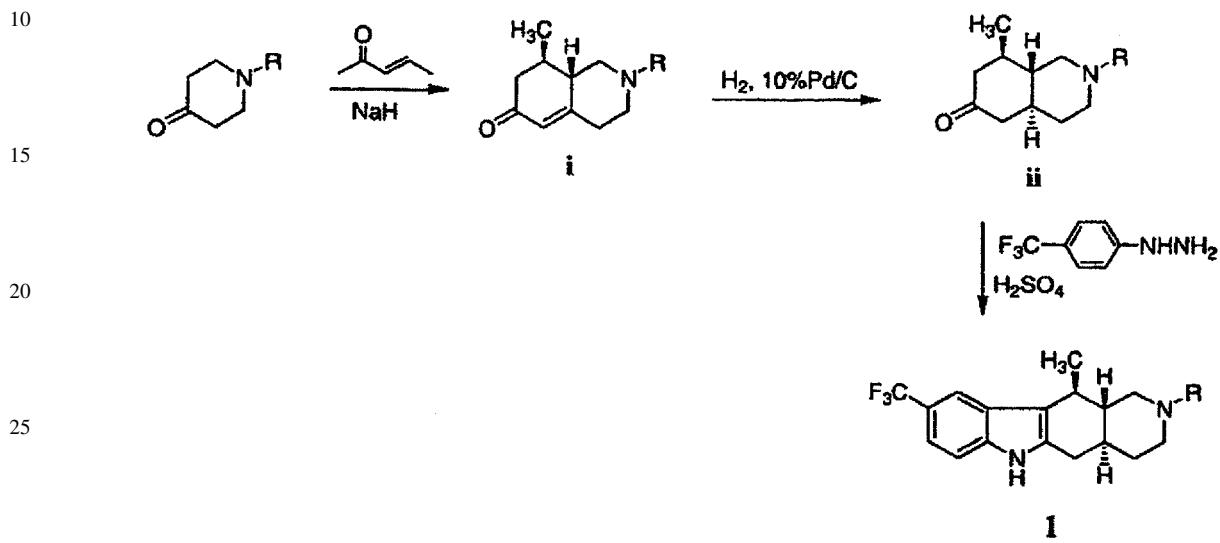


60 El compuesto 1 se sintetizó en tres etapas según el Esquema 2 (*Acta. Chem. Scand. B*, 34, 1980, 136). A una mezcla de NaH (2,44 g, 61 mmoles, en un 60% de aceite mineral) en éter (200 mL) a temperatura ambiente se le añadió 1-metil-4-piperidona (7,38 mL, 60 mmoles) por medio de una jeringa. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió 3-penten-2-ona (5,00 g, 60 mmoles, contiene un 30% de oxido de mesitilo) a la mezcla de reacción por medio de una jeringa. La mezcla se mantuvo a 0°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se

lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice con una elución en gradiente de 10-50% de MeOH/EtOAc mezclado con un 0-20% de amoniaco conc. para producir la enona i, en la que R es un grupo metilo, en forma de un aceite amarillento (2,66 g).

5

Esquema 2



La enona i (2,60 g, 14,52 mmoles) se agitó con un 10% de Pd/C (0,300 g) en EtOH (100 mL en atmósfera de H_2 de matraz) durante 2,5 días. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se recogió, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice con una elución en gradiente de 20-40% de MeOH/CH₂Cl₂ mezclado con un 0-20% de amoniaco conc., para producir la cetona ii correspondiente en forma de un sólido amarillento (1,955 g).

Se agitó una mezcla de cetona ii (0,073 g, 0,4 mmoles), 4-(trifluorometil)fenilhidrazina (0,070 g, 0,4 mmoles), H₂SO₄ conc. (2 gotas) y MeOH (2 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron dos gotas más de H₂SO₄ y la mezcla se calentó a 80°C en un vial sellado durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice con una elución en gradiente de 20-50% de MeOH/CH₂Cl₂ mezclado con un 0-15% de amoniaco conc., para producir el compuesto 1 en forma de un sólido rosa (0,095 g). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11,20 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,38 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H). MS (ES): 323 [M+H]⁺.

De forma alternativa, el compuesto 1 se puede preparar de manera enantioselectiva realizando una resolución de la enona i. Un procedimiento general para resolver la enona i, en la que R es hidrógeno, se describe a continuación.

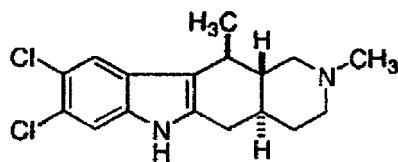
A una disolución caliente agitada de la base libre i de la isoquinolinona racémica (60,8 g, 0,239 moles) en un 95% de etanol (150 mL) se le añadió una disolución de ácido di-O-p-toluoil-L-tartárico (92,1 g, 0,124 moles) en etanol caliente (100 mL). La precipitación de la sal diastereomérica menos soluble se dio poco después. La mezcla se calentó en un baño de agua caliente (80°C) con agitación suave durante 1 h, dejando que escapase algo de disolvente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente durante varias horas. El precipitado (52,9 g) se recogió mediante filtración, se trituró con etanol caliente del 95% (150 mL) y se recogió mediante filtración después de enfriarlo. La sal sólida recogida se trituró con 100 mL de etanol del 95% (caliente), y después de enfriar el sólido se recogió de nuevo mediante filtración. La base libre (22,3 g, 0,087 moles) se obtuvo después de la neutralización con NaHCO₃ acuoso y la extracción con AcOEt. La pureza óptica del producto resuelto se determinó hasta un 96% de e.e. mediante análisis de HPLC quiral.

65

ES 2 319 619 T3

Ejemplo 2

5



2

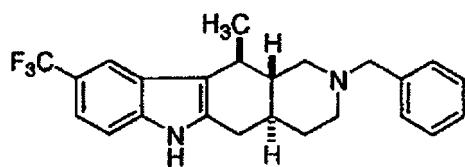
10

El compuesto del título se sintetizó según el Ejemplo 1, partiendo de la cetona ii (Esquema 2), en la que R es un grupo metilo (0,063 g, 0,35 mmoles), y 3,4-diclorofenilhidrazina (0,960 g, 0,45 mmoles). La ciclación se completó en 15 5 h a 80°C. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía por desorción súbita con una elución en gradiente de 20-50% de MeOH/CH₂Cl₂ mezclado con un 0-15% de amoniaco conc., seguido por HPLC de fase inversa para producir el compuesto 2 en forma de un sólido amarillento (0,007 g). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,80 (m, 1H). MS (ES): 323 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 3

25



3

30

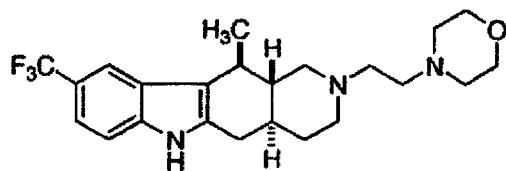
35

El compuesto 3 se sintetizó según el Ejemplo 1, mediante el uso de 1-bencilpiperidin-4-ona como material de partida. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11,2 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (bs, 5H), 3,59 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 15,2 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 3 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 15,8 Hz, 1H), 1,95 (t, J = 5 Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,46 (bs, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H). MS (ES): 399 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 4

45



4

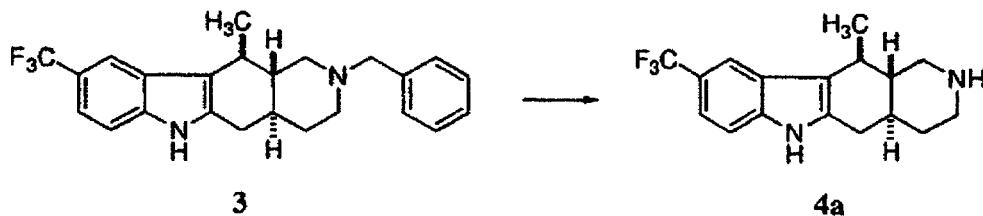
50

55

El compuesto 4 se preparó en dos etapas a partir del compuesto 3, como sigue.

Esquema 3

60



65

ES 2 319 619 T3

Etapa A

Se hizo refluir una mezcla de compuesto 3 (3,80 g, 9,55 mmoles), HCO_2NH_4 (3,03 g, 48 mmoles), 10% de Pd/C (0,380 g) y MeOH (150 mL) durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice con una elución en gradiente de 20-50% de MeOH- CH_2Cl_2 mezclado con un 0-15% de amoniaco conc., para proporcionar la amina libre correspondiente (4a) en forma de un sólido amarillento (2,50 g). ^1H RMN (DMSO-d₆): δ 11,2 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,38 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,25 (m, 2H). MS (ES): 309 [M+H]⁺.

Esquema 4

15

20

25

Etapa B

El producto de la etapa A (4a) (1,52 g, 4,94 mmoles) se trató con hidrocloruro de N-2-cloroetilmorfolina (0,964 g, 5,19 mmoles), NaI (0,22 g, 1,48 mmoles), NaHCO_3 (1,03 g, 12,5 mmoles), en acetona (50 mL) durante 15 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice con una elución en gradiente de 20-50% de MeOH/EtOAc mezclado con un 0-15% de amoniaco conc., para producir el compuesto 4 en forma de un sólido amarillento (0,68 g). ^1H RMN (DMSO-d₆): δ 11,2 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,79 (bs, 4H), 2,90 (bs, 1H), 2,75 (d, J = 5 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,45 (m, 8H), 2,38 (bs, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,38 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,25 (m, 2H). MS (ES): 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

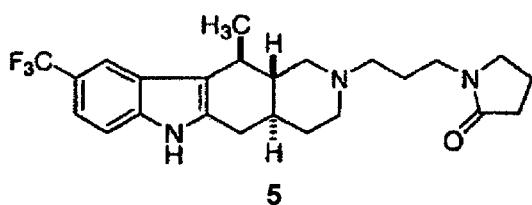
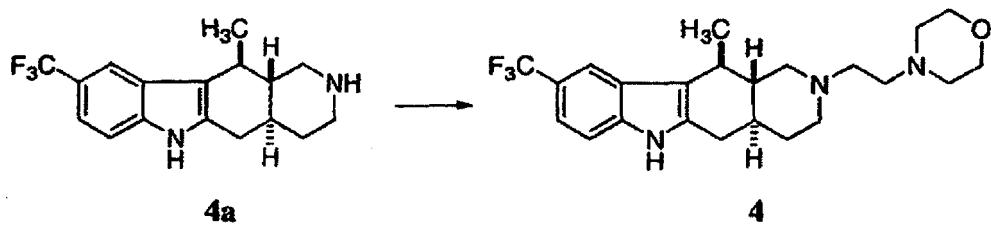
40

45

50

55

60

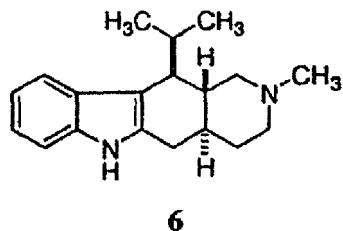


65

La amina secundaria (4a) de la etapa A del Ejemplo 4 (0,040 g, 0,13 mmoles) se trató con 2-(3-cloropropil) pirrolidinona (0,100 g, 0,62 mmoles), NaI (0,010 g, 0,07 mmoles), NaHCO_3 (0,080 g, 0,095 mmoles), DMF (1 mL) y MeOH (1 mL) en un vial sellado durante 5 h a 90°C. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice con una elución en gradiente de 20-50% de MeOH/EtOAc mezclado con un 0-15% de amoniaco conc., para producir el compuesto de interés en forma de un sólido amarillento (0,017 g). ^1H RMN (DMSO-d₆): δ 11,19 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,18-3,40 (m, 8H), 2,91 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,29 (m, 1H). MS (ES): 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

5



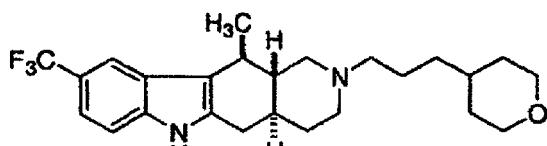
10

El compuesto 6 se sintetizó según el Ejemplo 1, sustituyendo 5-metil-3-hexen-2-ona por 3-penten-2-ona. ^1H RMN (DMSO-d₆): δ 10,68 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,27 (m, 5H), 1,97 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ES): 283 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

20

25



El compuesto 10 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo tosilato de 3-(tetrahidropiran-4-il)propilo por 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona. ^1H RMN de 10-HCl: (CD₃OD) δ 7,79 (s), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11, 3,7 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,42 (td, J = 12,0, 1,7 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 16,0, 4,5 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 16,2, 11,4 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,74 (q, J = 12,0 Hz, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,37 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 1,30 (qd, J = 12,1, 4,3 Hz, 2H). MS (ES) 435 [M+H]⁺.

Se puede preparar convenientemente tosilato de 3-(tetrahidropiran-4-il)propilo mediante el uso del siguiente procedimiento o de una variación suya.

40 Se obtuvo tetrahidropiran-4-ilmetanol a partir de la reducción de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico con borano, o a partir de la reducción de tetrahidropiran-4-ilcarboxilato de metilo con LiAlH₄.

A una disolución de tetrahidropiran-4-ilmetanol (10 g, 86,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (170 mL) se le añadió cloruro de p-toluenosulfónico (17,26 g, 90,5 mmoles), trietilamina (9,58 g, 94,8 mmoles) y DMAP (0,527 g, 4,31 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso diluido y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar el tosilato de tetrahidropiran-4-ilmetilo en forma de un sólido.

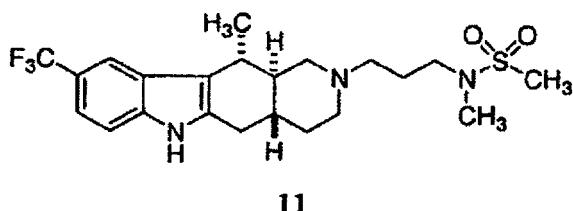
50 A una suspensión de CuBr (22,8 g, 158,9 mmoles) en éter anhidro refrigerado en un baño de agua helada se le añadió una disolución de bromuro de alilmagnesio (1M en éter, 328 mL, 318 mmoles), seguido por una disolución de tosilato de tetrahidropiran-4-ilmetilo en éter (200 mL) y THF (100 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a 0°C durante 4 h (se puede añadir reactivo de Grignard adicional para completar la reacción). La reacción se paró mediante la adición lenta de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y se aclaró con éter. Las dos capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secaron con Na₂SO₄. Despues de la filtración y la eliminación cuidadosa del disolvente volátil, el material residual se destiló a presión ligeramente reducida para proporcionar la olefina correspondiente en forma de un aceite incoloro (15 g).

60 Se enfrió una disolución de la olefina (15 g, 107 mmoles) en CH₂Cl₂ (210 mL) en un baño de hielo seco-acetona. Se hizo burbujeante ozono a través de la disolución hasta la desaparición completa del material de partida determinada mediante CCF. Se hizo pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante unos minutos para eliminar el ozono en exceso. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (100 mL). Se añadió NaBH₄ (14,2 g, 375 mmoles) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a la vez que se dejó elevar la temperatura a 0°C. Al finalizar la reacción se añadió agua. Tras el procedimiento acuoso estándar, se obtuvo el alcohol correspondiente en forma de un aceite incoloro (15 g). El alcohol se convirtió en tosilato de 3-(tetrahidropiran-4-il)propilo mediante tratamiento con cloruro de tosilo en presencia de una base, p.ej., trietilamina en CH₂Cl₂.

ES 2 319 619 T3

Ejemplo 11

5



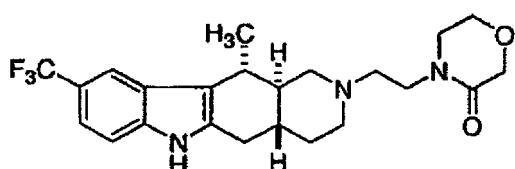
10

El compuesto 11 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo *N*-(3-metanosulfo-niloxi-propil)-*N*-metil-metanosulfonamida por 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona. Se preparó la sal de HCl correspondiente mediante la adición de HCl 1 N en éter a una disolución del producto en acetato de etilo. La sal de HCl precipitó al concentrarla. ¹H RMN de 11·Cl: (CDCl₃) δ 11,8 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,16 (bs, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 4H), 1,99 (q, J = 11,7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,56 (bs, 2H), 1,30 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
MS (ES) 458 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 12

25



30

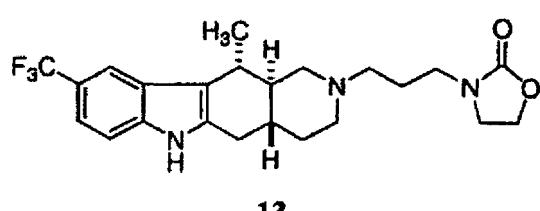
35

El compuesto 12 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo 4-(2-cloro-etyl)-morfolin-3-ona por 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,2 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,81 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,75 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (m, 1H). MS (ES) 436 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 13

45



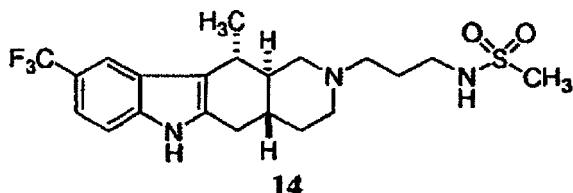
50

55

El compuesto 13 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, sustituyendo 3-(3-cloro-propil)-oxazolidin-2-ona por 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 11,2 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (t, J = 12 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,39 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,25 (m, 1H). MS (ES) 436 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 14



10 El compuesto 14 se preparó en tres etapas a partir del compuesto 4a, como sigue.

Etapa A

15 Se calentó una mezcla de compuesto 4a, (5,5 g, 17,6 mmoles), N-(3-bromopropil)ftalimida (5,5 g, 20,5 mmoles), bicarbonato sódico (5,0 g, 63,1 mmoles) y yoduro sódico (0,50 g, 3,33 mmoles) en DMF (50 mL) a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice, mediante elución con un sistema de disolventes que consistía en CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH en una proporción 40:1:0,1 en volumen para proporcionar el intermedio de ftalimida deseado.

20

Etapa B

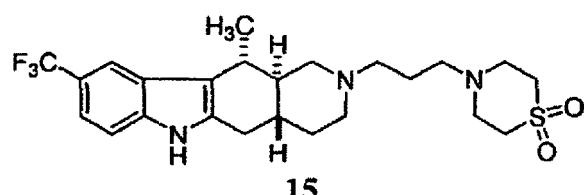
25 El producto de la etapa A se disolvió en etanol (75 mL) y se trató con monohidrato de hidrazina (15 mL) a refluro durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró, y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH en una proporción 10:1:0,1 en volumen para proporcionar la amina correspondiente.

Etapa C

30 El compuesto 14 se preparó tratando una muestra del compuesto de amina de la etapa B con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,2 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (bs, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,78 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25, (1H). MS (ES) 444 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 15



45 El compuesto 15 se preparó tratando una muestra de la amina de la etapa B del Ejemplo 14 con vinilsulfona en etanol a temperatura de refluro durante 30 min. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 11,2 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,08 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,92 (m, 1H), 2,88 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,78 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,30 (m, 1H). MS (ES) 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

55 La actividad moduladora de MCHR de los compuestos de la invención se puede estudiar mediante el uso de los métodos de ensayo *in vitro* e *in vivo* descritos anteriormente.

60 Los métodos *in vitro* ejemplares incluyen los ensayos funcionales en un lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR) (véase, p.ej., *G Protein-Coupled Receptors* (1999) págs. 105-108 (T. Haga, G. Bernstein, eds.) CRC Press; Lembo *et al.* (1999) *Nature Cell Biol.* 1:267-271; Saito *et al.* (1999) *Nature* **400**:265-269; Wood *et al.* (2000) *Eur. J. Pharmacol.* **396**:1-8 y Miller *et al.* (1999) *J. Biomol. Screen.* 4:249-258) y los ensayos de unión de radioligandos (véase, p.ej., *Receptor Binding Techniques* (1999) págs. 37-47 (M. Keen, ed.) Humana Press; Buckley *et al.* (1989) *Mol. Pharmacol.* **35**:469-476; Mihara *et al.* (1994) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**:1122-1128; Newman *et al.* (2000) *Eur. J. Pharmacol.* **397**:255-262 y Audinot *et al.* (2001) *Br. J. Pharmacol.* **133**:371-378).

65 Los compuestos ejemplares mostraron actividades moduladoras de MCHR1.

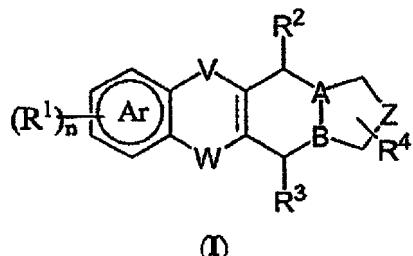
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):

5

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable suya, en la que

20 A y B son independientemente CR' o N, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶;

V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

25 W es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- y -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR³R⁶ o -S(O)_mR⁷;

30 cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'''', -SR''', arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

35 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR''', =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R⁴ es hidrógeno, -OR''', -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

40 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

45 R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

50 y

(a) el subíndice n es un número entero de 1 a 4, y



representa un benceno sustituido; o

55

(b) el subíndice n es un número entero de 0 a 8, y



representa un anillo heteroarilo único o un anillo arilo o heteroarilo fusionado, en el que dicho anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos N, O o S;

60

con la condición de que R² no es hidrógeno cuando -N(R")- y Z es -NR-CH₂-.

65



es benceno, A y B son ambos CH, V es un enlace, W es

25



2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que representa benceno, naftaleno, pirrol, pirazol, imidazol, pirazina, oxazol, isoxazol, tiazol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, benzotiazol, purina, benzimidazol, indol, 5 isoquinolina, quinoxalina o quinolina.



10 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que es benceno sustituido.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es C(R') y B es N.

15 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que V es un enlace, -C(O)- o -N(R")-.

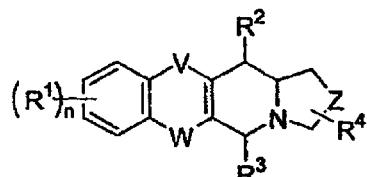
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que W es -C(O)-, -N(R")- o -NH-.

20 7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A y B son ambos C(R'), V es un enlace y W es -N(R")-.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es -N(R)-alquíleno (C₁-C₃) y R es alquilo (C₁-C₇) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇).

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IV):

25



(IV)

35

en la que

V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

40 W es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

Z es -N(R)-, -N(R)-alquíleno (C₁-C₃)- o -alquíleno (C₁-C₃)-N(R)-alquíleno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

45

cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'', -SR'', arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R" es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

50

R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR'', =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R" es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R⁴ es hidrógeno, -OR'', -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R" es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

55

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

60

R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

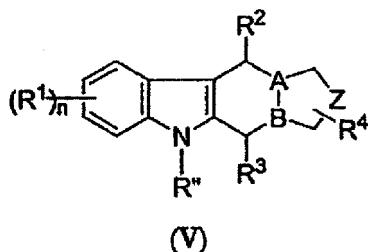
el subíndice m es un número entero de 1 a 2; y

65

el subíndice n es un número entero de 1 a 4.

ES 2 319 619 T3

10. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (V):



en la que

15 A y B son independientemente CR' o N, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶;

20 Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- o -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

25 R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

30 cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'''-, -SR'''-, arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

35 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR'''-, =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

40 R⁴ es hidrógeno, -OR'''-, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

45 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

50 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

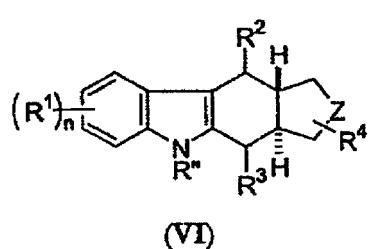
55 R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2; y

60 el subíndice n es un número entero de 1 a 4;

65 con la condición de que R² no es hidrógeno cuando A y B son ambos CH y Z es -NR-CH₂-.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, que tiene la fórmula (VI):



en la que

60 Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- o -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

65 R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'', -SR'', arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

5 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR'', =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

10 R⁴ es hidrógeno, -OR'', -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

15 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

20 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

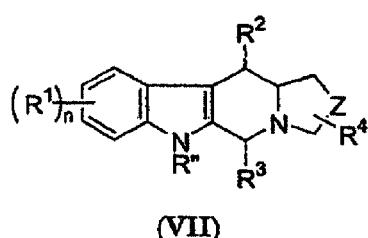
25 R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2; y

30 el subíndice n es un número entero de 1 a 4;

con la condición de que R² no es hidrógeno cuando Z es -NR-CH₂-.

35 12. Un compuesto según la reivindicación 10, que tiene la fórmula (VII):



en la que

40 Z es -N(R)-, -N(R)-alquieno (C₁-C₃)- o -alquieno (C₁-C₃)-N(R)-alquieno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

45 R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

50 cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'', -SR'', arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

55 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR'', =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

60 R⁴ es hidrógeno, -OR'', -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

65 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

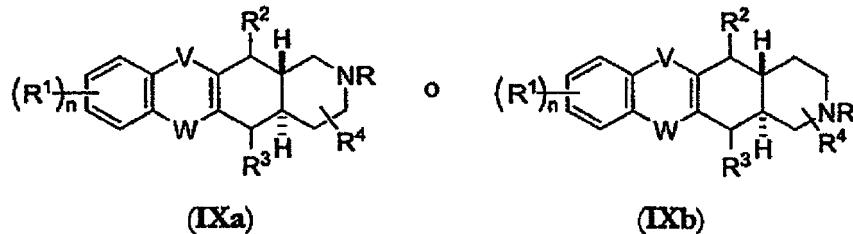
70 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

75 R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2; y

80 el subíndice n es un número entero de 1 a 4.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en la que

V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C_1-C_5);

W es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-N(R'')$ o $-N=$, en la que R'' es hidrógeno o alquilo (C_1-C_5);

²⁰ Res hidrógeno, alquilo (C_1-C_7), heterocicloalquilalquilo (C_1-C_7), arilo, arilalquilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_mNR^5R^6$ o $-S(O)_mR^7$;

25 cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'', -SR'', arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR'', =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

³⁰ R⁴ es hidrógeno, -OR'', -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

40 el subíndice m es un número entero de 1 a 2; y

el subíndice n es un número entero de 1 a 4:

con la condición de que R^2 no es hidrógeno cuando V es un enlace y W es $-N(R'')$.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, o un compuesto que tiene la fórmula (V) según la reivindicación 10, en la que A y B son ambos C(B').

50 15. Un compuesto según la reivindicación 1, o un compuesto que tiene la fórmula (V) según la reivindicación 10, o un compuesto que tiene la fórmula (VII) según la reivindicación 12, en el que Z es $-N(R)_2$ -ilquílico (C_1-C_6)-

16. Un compuesto según la reivindicación 1, o un compuesto que tiene la fórmula (IX) según la reivindicación 13, en el que:

(a) V es un enlace y W es $N(R'')$:

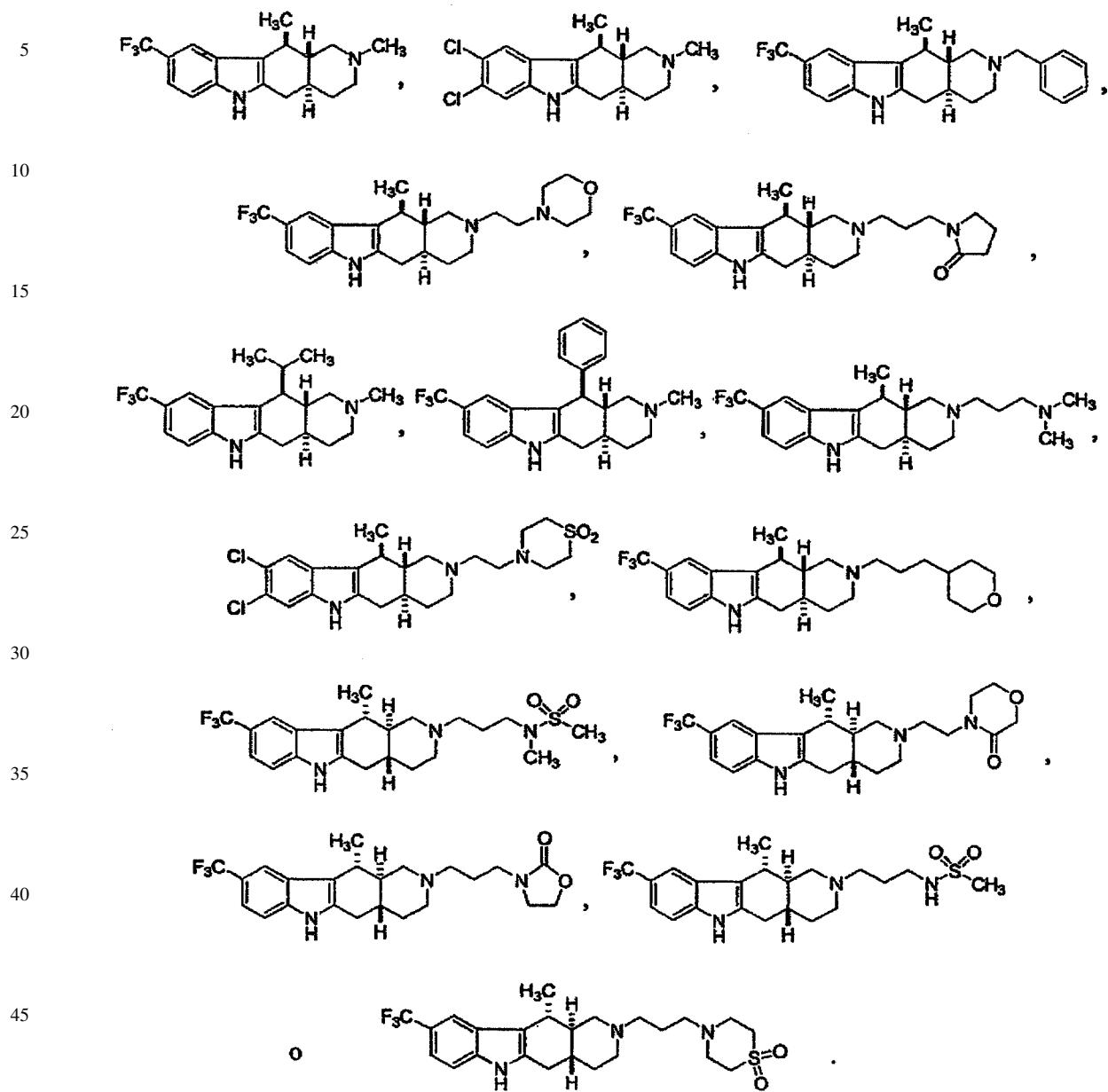
(b) V es -C(O)- v W es -N(R")-; o

60 (c) V as $N(B'')$, V , W as $C(O)$

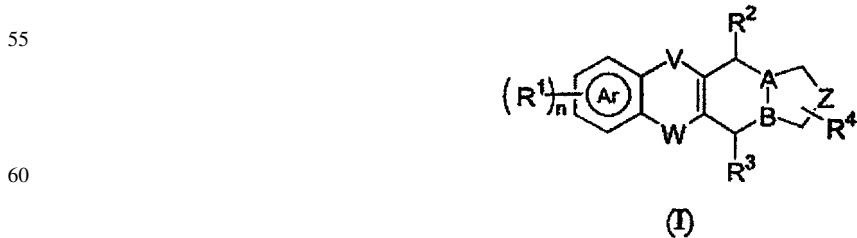
65 o un compuesto que tiene la fórmula (V) según la reivindicación 10, o un compuesto que tiene la fórmula (VI) según la reivindicación 11, o un compuesto que tiene la fórmula (VII) según la reivindicación 12, o un compuesto que tiene la fórmula (IX) según la reivindicación 13, en el que R es heterocicloalquilalquilo (C_1-C_7).

ES 2 319 619 T3

18. Un compuesto según la reivindicación 13, que es



50 19. Una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene la fórmula (I):



65 o una sal farmacéuticamente aceptable suya, en la que

A y B son independientemente CR' o N, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶;

ES 2 319 619 T3

V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

W es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

5 Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- o -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

10 cada R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'''", -SR'''", arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

15 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR'''", =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

20 R⁴ es hidrógeno, -OR'''", -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

25 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

25 R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

el subíndice n es un número entero de 0 a 8; y

30



35 1 a 4 heteroátomos N, O o S;



con la condición de que R² no es hidrógeno cuando 40 es -N(R")- y Z es -NR-CH₂-.

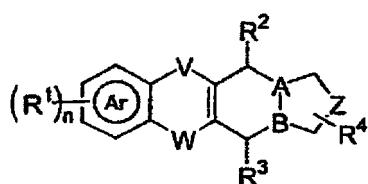


es benceno, A y B son ambos CH, V es un enlace, W

55 20. Un compuesto para tratar la obesidad, un trastorno alimentario, un trastorno de ansiedad o un trastorno afectivo, y dicho compuesto tiene la fórmula (I):

45

50



(I)

55

o una sal farmacéuticamente aceptable suya, en la que

60

A y B son independientemente CR' o N, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶;

V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

W es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R")- o -N=, en la que R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

65

Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- o -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

ES 2 319 619 T3

cada R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR³, -SR³, arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

5 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR³, =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

10 R⁴ es hidrógeno, -OR³, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

15 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

20 el subíndice n es un número entero de 0 a 8; y



25 representa un anillo arilo o heteroarilo simple o fusionado, en el que dicho anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos N, O o S;



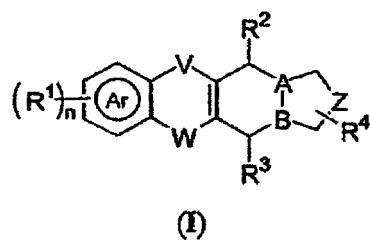
30 con la condición de que R² no es hidrógeno cuando es benceno, A y B son ambos CH, V es un enlace, W es -N(R⁷)- y Z es -NR-CH₂-.

35 21. Un compuesto según la reivindicación 20 para modular el receptor de la hormona concentradora de melanina (“MCHR”).

40 22. Un producto que comprende un compuesto según la reivindicación 20 y un agente anti-obesidad, un antidepresivo o un agente ansiolítico en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en un método para tratar la obesidad, un trastorno alimentario, un trastorno de ansiedad o un trastorno afectivo.

45 23. Un compuesto según la reivindicación 20 para administración oral o parenteral.

24. Un compuesto para modificar la conducta alimentaria, y dicho compuesto tiene la fórmula (I):



55 o una sal farmacéuticamente aceptable suya, en la que

A y B son independientemente CR' o N, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶;

60 V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R⁷)- o -N=, en la que R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

W es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R⁷)- o -N=, en la que R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

65 Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- o -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

ES 2 319 619 T3

cada R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR[”], -SR[”], arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R[”] es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

5 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR[”], =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R[”] es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

10 R⁴ es hidrógeno, -OR[”], -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R[”] es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

15 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

20 el subíndice n es un número entero de 0 a 8; y



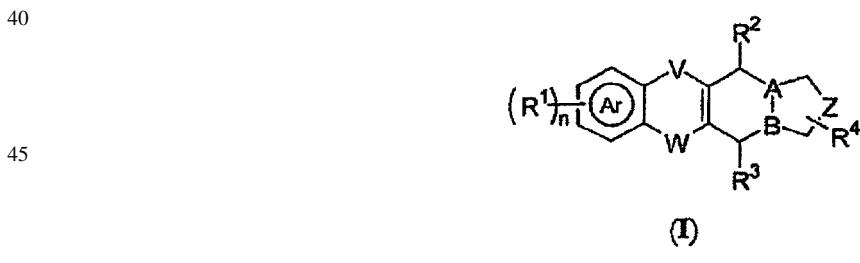
25 representa un anillo arilo o heteroarilo simple o fusionado, en el que dicho anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos N, O o S;



30 con la condición de que R² no es hidrógeno cuando es benceno, A y B son ambos CH, V es un enlace, W es -N(R[”])- y Z es -NR-CH₂-.

35 25. Un compuesto según la reivindicación 24 para disminuir o incrementar la ingestión de alimentos.

26. Un compuesto para tratar una enfermedad o trastorno mediado por MCHR, y dicho compuesto tiene la fórmula (I):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable suya, en la que

A y B son independientemente CR' o N, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶;

55 V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R[”])- o -N=, en la que R[”] es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

W es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R[”])- o -N=, en la que R[”] es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

60 Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- y -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_nR⁷;

65 cada R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR[”], -SR[”], arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_nR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R[”] es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

ES 2 319 619 T3

- R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR'', =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);
- 5 R⁴ es hidrógeno, -OR'', -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

10 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

15 el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

15 el subíndice n es un número entero de 0 a 8; y



20 representa un anillo arilo o heteroarilo simple o fusionado, en el que dicho anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos N, O o S;

25 con la condición de que R² no es hidrógeno cuando

es benceno, A y B son ambos CH, V es un enlace, W es -N(R'')- y Z es -NR-CH₂-.

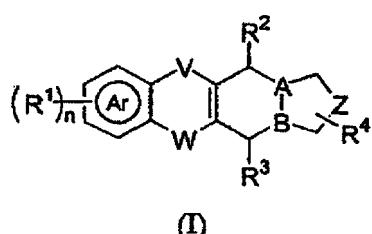
30 27. Un compuesto según la reivindicación 26 para tratar la obesidad, un trastorno alimentario, un trastorno de ansiedad o un trastorno afectivo.

28. Un compuesto según la reivindicación 20 ó 27, en el que el trastorno alimentario es anorexia nerviosa.

35 29. Un compuesto según la reivindicación 20 ó 27, en el que el trastorno de ansiedad es ansiedad, trastorno de angustia o trastorno obsesivo-compulsivo.

30. Un compuesto según la reivindicación 20 ó 27, en el que el trastorno afectivo es depresión.

40 31. Un método *in vitro* para modular MCHR, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable suya, en la que

55 A y B son independientemente CR' o N, en la que cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸ o -C(O)NR⁵R⁶;

V es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R'')- o -N=, en la que R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

60 W es -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R'')- o -N=, en la que R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);

Z es -N(R)-, -N(R)-alquileno (C₁-C₃)- o -alquileno (C₁-C₃)-N(R)-alquileno (C₁-C₃)-, en la que R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₇), arilo, arilalquilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_mNR⁵R⁶ o -S(O)_mR⁷;

65 cada R¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo (C₁-C₅), -OR'', -SR'', arilo, arilalquilo, -NO₂, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁷, -N(R⁵)CO₂R⁹, -N(R⁷)C(O)NR⁵R⁶,

ES 2 319 619 T3

-S(O)_mNR⁵R⁶, -S(O)_mR⁷, -CN o -N(R⁵)S(O)_mR⁹, en la que R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

5 R² y R³ son independientemente hidrógeno, -OR³, =O, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

R⁴ es hidrógeno, -OR³, -C(O)R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁵R⁶, -CN, alquilo (C₁-C₅) o arilo, en la que R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), arilo o arilalquilo (C₁-C₅);

10 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, o se combinan para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

15 R⁹ es alquilo, arilo o arilalquilo;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

el subíndice n es un número entero de 0 a 8; y

20



representa un anillo arilo o heteroarilo simple o fusionado, en el que dicho anillo heteroarilo contiene de 25 1 a 4 heteroátomos N, O o S;



con la condición de que R² no es hidrógeno cuando 30 es -N(R³)- y Z es -NR-CH₂-.

32. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para modular MCHR.

35 33. Un método según la reivindicación 31 o un compuesto según la reivindicación 32, en el que el compuesto es un antagonista de MCHR o un agonista de MCHR.

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

