



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 918**

51 Int. Cl.:
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02776448 .9**
86 Fecha de presentación : **04.11.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1446394**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

54 Título: **Derivados del 1,2,4-tiadiazol novedosos como moduladores de los receptores de la melanocortina.**

30 Prioridad: **08.11.2001 US 337927 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route No. 202
Raritan, New Jersey 08869-0606, US

72 Inventor/es: **Eisinger, Magdalena;**
Fitzpatrick, Louis, J.;
Lee, Daniel, H.;
Pan, Kevin;
Plata-Salaman, Carlos;
Reitz, Allen, B.;
Smith-Swintosky, Virginia, L. y
Zhao, Boyu

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 275 918 T3

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

Derivados del 1,2,4-tiadiazol novedosos como moduladores de los receptores de la melanocortina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona derivados del 1,2,4-tiadiazol novedosos útiles para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de melanocortina. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos, del SNC y dermatológicos tales como obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, niveles de glucosa en sangre elevados, diabetes de tipo II, Síndrome X, retinopatía diabética, trastornos neurodegenerativos agudos, trastornos neurodegenerativos crónicos, plexopatías, disfunción eréctil masculina, sequedad ocular, acné, piel seca, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina.

15 **Antecedentes de la invención**

Las melanocortinas son neuropéptidos que proceden de la pro-opiomelanocortina (POMC), que se expresa más predominantemente en el núcleo arcuato del hipotálamo, lóbulos de la pituitaria, y nucleus tractus solarius del tronco cerebral. [Gantz, I., *et al.*, *Molecular Cloning, Expression and Gene Localization of a Fourth Melanocortin Receptor*, J. Biol. Chem., **1993**, 268, 15174-15179.]. Estos péptidos incluyen ACTH, α -MSH, β -MSH, γ_{1-3} -MSH, y α -MSH sintética análoga de NDP (Wikberg, J.E.S., *Melanocortin Receptors: new opportunities in drug discovery*, Exp. Opin. Ther. Patents, 2001, 11(1), 61-76).

Estos péptidos se unen a cinco tipos de receptores de melanocortina (MC1-MC5), que son receptores acoplados a proteína-G que modulan todos positivamente la adenilato ciclasa. Los receptores MC4 y MC5 están ampliamente distribuidos en el cerebro y médula espinal, mientras que el receptor MC3 se localiza principalmente en el hipotálamo. [Gantz, I., *et al.*, *supra*] El receptor MC4 se active selectivamente mediante α -MSH y puede inducir brote neural en células Neuro 2A. (Adan, R.A.H., *et al.*, *Molecular Brain Research*, **1996**, 36, pp 37-44; Mountjoy, K.G., Mortud, M.T., Low, M.J., Simerly, R.B. and Cone, R.D., *Mol. Endocrinol.*, 1994, 8, pp 1298-1308). La ACTH es un activador del receptor MC4 menos potente que la α -MSH. (Adan, R.A.H., Cone, R.D., Burbach, J.P.H. and Gispén, W.H., *Mol. Pharmacol.*, **1994**, 46, pp 1182-1190). El receptor MC5 se activa, por orden de grado, por NDP $\sim \alpha$ -MSH > ACTH (1-24) $\geq \alpha$ -MSH ACTH (1-39) = β -MSH >> γ -MSH (*The Melanocortin Receptors*, Cone, R.D., Editor, Human Press Inc., Totowa, N. J., **2000**, Chen, W., pp 449-472).

En los animales en general, estudios sobre el modelo de aglomeración del nervio ciático de la rata han demostrado que la α -MSH incrementa el brote neural y, como el más potente de los péptidos derivados de la ACTH, promueve significativamente la ramificación terminal del nervio, zona del extremo de la placa, y perímetro. [Bijlsma, W.A., *et al.*, *The Enhanced Recovery of Sensorymotor Function in Rats is Related to the Melanotropic Moiety of ACTH/MSH Neuropeptides*, Eur. J. Pharmacol., **1983**, 92, 231-236; Van der Neut, R., *et al.*, *Stimulation by Melanocortins of Neurite Outgrowth from Spinal and Sensory Neurons In Vitro*, Peptides, **1992**, 13, 1109-1115; Van Der Zee, C.E.E.M., *et al.*, *α -MSH and Org 2766 in Peripheral Nerve Regeneration: Different Route of Delivery*, Eur. J. Pharmacol., **1988**, 147, 351-357; Strand, F.L., *et al.*, *Melanocortins as Factors in Somatic Neuromuscular Growth and Regrowth*, Pharmac. Ther., **1994**, 62, 1-27]. Además, la recuperación de la función motora después de la lesión del nervio se acorta mediante la aplicación de la α -MSH y otras melanocortinas. [Strand, F.L., *et al.*, *supra*].

Los ratones en los que el receptor MC4 se vuelve inactivo mediante selección génica se vuelven obesos, sugiriendo que el receptor MC4 está implicado en la alimentación. [Huszar, D., *et al.*, *Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Mice*, Cell, **1997**, 88, 131-141]. Esto es verificado por un informe que señala que diversos agonistas del péptido MC4 inhiben el comportamiento alimentario en ratones agouti. [Fan, W., *et al.*, *Role of Melanocortinergic Neurons in Feeding and the Agouti Obesity Syndrome*, Nature, **1997**, 365, 165-168]. La α -MSH induce comportamiento de acicalamiento en ratas, pero la significancia de esto no está clara y puede no estar mediada vía el receptor MSH. [Adan, R.A.H., *et al.*, *Differential Effects of Melanocortin Peptides on Neural Melanocortin Receptors*, Molecular Pharmacology, **1994**, 46, 1182-1190].

Las melanocortinas α -MSH y ACTH se conocen también por su capacidad para estimular la pigmentación y la secreción de glucocorticoides adrenales, respectivamente. El papel de las melanocortinas, particularmente la α -MSH, en la regulación de la actividad de la glándula sebácea (una glándula exocrina con un tipo de secreción holocrina) se mostró inicialmente en ratas. Más particularmente, los estudios mostraron que la extirpación del lóbulo intermedio de la pituitaria (que produce los péptidos POMC) provocaba un descenso de la producción de lípido sebáceo, con una restauración total de los niveles normales después de una terapia de restitución con α -MSH (Thody, A.J. and Shuster, *Nature*, 237,346-347, **1972**). En un estudio de ratas que siguieron hipofisectomía total, el tratamiento con α -MSH provocó un aumento de la producción de sebo, aunque la restauración completa de la producción de sebo solamente se logró después del tratamiento con una combinación de α -MSH y testosterona (Thody, A.J., Shuster, S. *J. Endocr.* 64, 503-510, **1975**; Eibling, F.J., Eibling, E., Raqundall, V. and Skinner, J. *J. Endocr.* 66, 407-412, **1975**). Se observó que los ratones desmayados en los que se eliminó el receptor MC5 mostraron un defecto intenso en la repulsión de agua y la termorregulación, debido al incremento de la producción de lípidos sebáceos (Chen, W., Nelly, M.A., Opitz-Araya, X., Thomas, R.E., Low, M.J. and Cone, R. *Cell*, 91, 788-798, **1997**).

Se sabe que el receptor MC5 se expresa en las glándulas sebáceas humanas, y puede estar implicado en la regulación de la síntesis de lípido sebáceo humano. El receptor MC5 se ha clonado y caracterizado (Chhajlani, V., Muceniece, R., Wikberg, J.E.S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195, 866-873, **1993**). Además, se ha mostrado la presencia de ARNm del receptor MC5 en glándulas sebáceas humanas mediante RT-PCR y se detectó la proteína mediante inmunohistoquímica y análisis Western blot (Thiboutot, D., Sivarajah, Gililand, K., Cong, Z. and Clawson, G., *Invest. Dermatol.* 115(4), 614-619, **2000**).

El sebo humano se distingue del de otros mamíferos por su composición. Los principales lípidos del sebo humano son los triglicéridos, ésteres de ceras y escualeno (Green, R.S., Downing, D.T., Poel, P.E., Strauss, J.S., *JID* 54, 240-247, **1970**). El escualeno, por ejemplo, no se encuentra en muchos mamíferos con la excepción de la nutria y el castor. El triglicérido, que es un componente principal del sebo humano, está pobremente representado en otras especies (p. ej., el chimpancé) y en muchas parece estar totalmente ausente (Thody, A.J., Shuster, S., *Physiol. Rev.* 69, 383-415, **1989**). Además las melancortinas pueden tener efectos distintos sobre células de diferentes especies. Por ejemplo, la α -MSH ($EC_{50} = 3,7$ nM) y ACTH ($EC_{50} = 16,4$ nM) son potentes agentes lipolíticos de los adipositos de conejo, mientras que en la rata sólo la ACTH ($EC_{50} = 1,34$ nM) tiene actividad lipolítica potente (Ramachadran, J., Lee, V., 428, 339-346, **1987**; Richter, W.O., Schwandt, P., *Neuropeptides* 9, 59-74, **1987**). A pesar de la actividad lipolítica en roedores y conejos, la ACTH tiene muy poco efecto sobre la lipólisis de adipositos aislados humanos y de primates no humanos, incluso a concentraciones tan elevadas como $1 \mu\text{M}$ (Ng, T.B. *Comparative Biochem*, 97, 441-446, **1990**). De esta forma definir el papel de las melanocortinas y sus receptores en sistemas modelo sebáceos de animales no predice necesariamente su papel en una regulación de lípidos sebáceos humanos.

Recientemente, Basu *et al.*, en la publicación WIPO WO99/55679 revelaron derivados de la isoquinolina, compuestos no peptídicos de moléculas pequeñas, que mostraron afinidades micromolares bajas por los receptores MC1 y MC4, reducción de la inflamación dérmica inducida por ácido araquidónico, y reducciones del peso corporal y la tasa de ingesta.

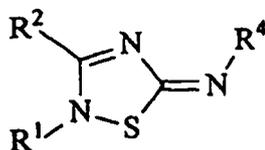
Nargund *et al.*, en la publicación WIPO WO99/64002 revelaron derivados de la espiropiperidina como agonistas de receptor de la melanocortina, útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como la obesidad, diabetes y disfunción sexual.

Abraham *et al.*, *Tetrahedron*, vol. 29 (1973), páginas 699-705, revelan el hidrobromuro de 2-p-bromofenil-3-morfolino-5-p-metoxifenilimino-1,2,4-tiadiazolina y el hidrobromuro de 2-p-bromofenil-3-morfolino-5-p-clorofenilimino-1,2,4-tiadiazolina. La primera revelación forma la base de la última condición negativa de la reivindicación 7.

Existe por tanto la necesidad de moduladores de molécula pequeña del receptor de la melanocortina, más particularmente de los receptores de melancortina-3, melanocortina-4 y/o melanocortina-5.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II), para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de melanocortina, en particular el receptor de la melanocortina-3, el receptor de la melanocortina-4 o el receptor de la melanocortina-5, tal como un trastorno metabólico, un trastorno del SNC o un trastorno dermatológico, por ejemplo obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, nivel de glucosa en sangre elevado, diabetes de tipo II, Síndrome X, retinopatía diabética, un trastorno neurodegenerativo agudo, un trastorno neurodegenerativo crónico, una plexopatía, disfunción eréctil masculina, sequedad ocular, acné, piel seca, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina, en particular obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, nivel de glucosa en sangre elevado, diabetes de tipo II, Síndrome X, acné, piel seca o dermatitis seborreica,



FÓRMULA (II)

en la que

R¹ es heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en la que el grupo heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxil, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

ES 2 275 918 T3

en la que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

y

R^2 es heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en la que el grupo heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

en la que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

R^4 es arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquil-alquilo,

en la que el grupo arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

o

R^2 es arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo,

en la que el grupo arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

R^4 es heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en la que el grupo heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

en la que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula (II) como se define anteriormente, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

siempre que

cuando se selecciona la anterior opción “y” o la “o”, cuando R^1 es arilo sustituido con un halógeno y R^4 es arilo sustituido con un halógeno, entonces R^2 no es morfolinilo

cuando se selecciona la opción “o” anterior, cuando R^1 es metilfenilo y R^4 es metoxifenilo, entonces R^2 es aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o arilo sustituido, en el que el grupo aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino, y en el que el grupo arilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino;

en las definiciones dadas en la reivindicación 3, cuando R^1 es metilfenilo y R^4 es metoxifenilo, entonces R^2 es aralquilo o arilo sustituido, en el que el grupo aralquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino, en el que el grupo arilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

la sal no es hidrobromuro de 2-p-bromofenil-3-morfolino-5-p-metoxifenilimino-1,2,4-tiadiazolina.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición

farmacéutica elaborada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrar la invención es un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La invención se puede usar en procedimientos de tratamiento de trastornos mediados por el receptor de melanocortina en un paciente que necesite del mismo administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

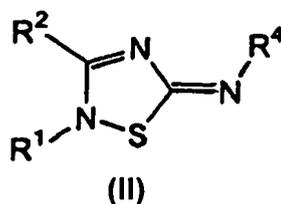
10 Cualquiera de los compuestos descritos aquí se puede usar para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo constituido por trastornos metabólicos, trastornos del SNC o trastornos dermatológicos.

15 Un ejemplo de uso de la invención es un procedimiento para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo constituido por obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, niveles de glucosa en sangre elevados, diabetes de tipo II, Síndrome X, retinopatía diabética, lesión de médula espinal, lesión de nervios, trastornos neurodegenerativos agudos, trastornos neurodegenerativos crónicos, plexopatías, disfunción eréctil masculina, sequedad ocular, acné, piel seca, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina, en un paciente que necesite del mismo administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

20 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar: (a) obesidad, (b) tolerancia oral a la glucosa afectada, (c) niveles de glucosa en sangre elevados, (d) diabetes de tipo II, (e) Síndrome X, (f) retinopatía diabética, (g) un trastorno neurodegenerativo agudo, (h) un trastorno neurodegenerativo crónico, (i) una plexopatía, (j) disfunción eréctil masculina, (k) sequedad ocular, (l) acné, (m) piel seca, (n) piel envejecida, (o) dermatitis seborreica, (p) rosácea, (q) exceso de cera en el oído, (r) trastorno de la glándula meibomiana, (s) pseudofoliculitis, (t) infección de levaduras, (u) caspa, (v) hidradenitis supurativa, (w) rosácea ocular o (x) trastorno de la glándula ecrina, en un paciente que necesite del mismo.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se dirige a derivados sustituidos del 1,2,4-tiadiazol novedosos útiles para el tratamiento de trastornos mediados por un receptor de melacortina. Más particularmente, la presente invención se dirige a compuestos de la fórmula (II)



45 en la que R¹, R² y R⁴ son como se han definido aquí, útiles como agonistas o antagonistas del receptor de la melanocortina.

50 La presente invención se relaciona con un procedimiento para tratar un trastorno mediado por un receptor de la melanocortina, preferiblemente un trastorno que sea susceptible de tratamiento mediante agonismo o antagonismo de un receptor de la melanocortina. El receptor de la melanocortina se selecciona preferiblemente entre el grupo constituido por el receptor de melacortina-3, melanocortina-4 y melanocortina-5, el receptor de melanocortina es más preferiblemente melanocortina-4 y melanocortina-5.

55 En una forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por arilo, aralquilo y heteroarilo; en el que el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino. Preferiblemente, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por arilo sustituido; en el que el grupo arilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo y alcoxi. Más preferiblemente, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo y 4-metoxifenilo. Más preferiblemente R¹ es 2-metoxifenilo.

65 En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por arilo y aralquilo sustituido, en el que el arilo o aralquilo se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino. Preferiblemente, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por arilo sustituido; en el que el grupo arilo se sustituye con un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo o alcoxi. Más preferiblemente R¹ es 2-metoxifenilo.

ES 2 275 918 T3

Aún en otra forma de realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo constituido por arilo sustituido y aralquilo sustituido, en el que el grupo arilo o aralquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino.

En una forma de realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por arilo, aralquilo y heteroarilo; en el que el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino. Preferiblemente, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por arilo sustituido; en el que el grupo arilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y alcoxi. Más preferiblemente, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo y 4-metoxifenilo. Más preferiblemente, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y 2-metoxifenilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por arilo sustituido y aralquilo sustituido, en el que el arilo o aralquilo se sustituye con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino. Preferiblemente, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por arilo sustituido; en el que el grupo arilo se sustituye con un sustituyente seleccionado entre alquilo o alcoxi. Más preferiblemente, R^2 es 2-metoxifenilo.

Aún en otra forma de realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por arilo y aralquilo; en el que el grupo arilo o aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino.

En una forma de realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por arilo, aralquilo y heteroarilo; en el que el grupo arilo, aralquilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino. Preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por arilo, aralquilo y heteroarilo; en el que el grupo arilo o aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, y alcoxi. Más preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, 2-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2,6-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-cloro-6-metilfenilo y 3-piridilo. Más preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, y 4-metoxifenilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por arilo, aralquilo o heteroarilo; en el que el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino. Preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por arilo y arilo sustituido; en el que los sustituyentes del arilo son de uno a dos se seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, o alcoxi. Más preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-metilfenilo y 3,5-difluorofenilo.

Aún en otra forma de realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por arilo sustituido y aralquilo sustituido; en el que el grupo arilo o aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “trastornos mediados por un receptor de melanocortina” incluye, pero sin limitarse a, obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, niveles de glucosa en sangre elevados, diabetes de tipo II, Síndrome X, retinopatía diabética, trastornos neurodegenerativos agudos, trastornos neurodegenerativos crónicos, plexopatías, disfunción eréctil masculina, sequedad ocular, acné, piel seca, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “trastornos metabólicos” incluye, pero sin limitarse a, obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, niveles de glucosa en sangre elevados, diabetes de tipo II y Síndrome X.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “trastornos del SNC” incluye, pero sin limitarse a, retinopatía diabética, trastornos neurodegenerativos agudos, trastornos neurodegenerativos crónicos y plexopatías.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “trastornos dermatológicos” incluye, pero sin limitarse a, sequedad ocular, acné, piel seca, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina.

ES 2 275 918 T3

Usados aquí, los trastornos neurodegenerativos agudos incluyen varios tipos de trastornos neurodegenerativos agudos asociados con la muerte de las células neuronales o comprometidas a ello que incluyen insuficiencia cerebrovascular, trauma cerebral focal o difuso, daño cerebral difuso, y lesión de médula espinal, esto es, isquemia o infarto cerebral incluyendo oclusión embólica y oclusión trombótica, reperfusión subsiguiente a isquemia aguda, lesión isquémica-hipóxica perinatal, arresto cardíaco, así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, pero sin limitarse a, epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral), y lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo, pero sin limitarse a, contusión, penetración, compresión y laceración), y síndrome del niño con agitación traumática.

Usados aquí, los trastornos neurodegenerativos crónicos incluidos dentro de los procedimientos de la presente invención incluyen la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), afecciones epilépticas crónicas asociadas a neurodegeneración, enfermedades de las neuronas motoras que incluyen esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo ALS-Parkinson-Demencia de Guam, panencefalitis esclerotizante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías (incluyendo atrofia sistémica múltiple), afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebral de tipo 3 y degeneraciones olivopontocerebelares, enfermedad de De La Tourette, parálisis bulbar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Werdnig-Hoffmann, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), y enfermedades de priones (incluyendo, pero sin limitarse a, Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Strausster-Scheinker, Kuru e insomnio familiar fatal).

Usadas aquí, las plexopatías incluyen parálisis del plexo, neuropatías multifocales, neuropatías sensoriales, neuropatías motoras, neuropatías sensomotoras, neuropatías de infecciones, neuropatías autonómicas, neuropatías sensoautonómicas, neuropatías desmielinizantes (incluyendo, pero sin limitarse a, el síndrome de Guillain-Barre y la poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), otras neuropatías inflamatorias e inmunes, neuropatías inducidas por fármacos, neuropatías inducidas por tratamientos farmacológicos, neuropatías inducidas por toxinas, neuropatías traumáticas (incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatías por compresión, fractura, laceración y segmentación), neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas y paraneoplásticas, y otras neuropatías tales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (tipo 1a, 1b, 2, 4a, 1 ligada al X), ataxia de Friedreich, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Refsum, adrenomielineuropatía, ataxia-telangiectasia, neuropatía de Déjerine-Sottas (tipos A y B), síndrome de Lambert-Eaton, y trastornos de los nervios craneales.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “halógeno” incluirá yodo, cloro, bromo y flúor.

Usado aquí, el término “alquilo” tanto usado aislado como siendo parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas que comprenden de uno a ocho átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique lo contrario, cuando se use “inferior” con alquilo significa una composición de cadena de carbono de uno a cuatro átomos de carbono.

El término “alqueno”, tanto usado aislado como siendo parte de un grupo sustituyente, incluirá cadenas de alqueno lineales y ramificadas que comprenden de dos a ocho átomos de carbono. Ejemplos adecuados incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-isobut-2-enilo, y similares. Asimismo, el término “alquino”, tanto usado aislado como siendo parte de un grupo sustituyente, incluirá cadenas de alquino lineales y ramificadas que comprenden de dos a ocho átomos de carbono. Ejemplos adecuados incluyen 2-propinilo, 2-butinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, y similares.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “alcoxi” denotará un radical éter oxígeno de los grupos alquilo de cadenas lineales o ramificadas anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo” denotará estructuras de anillo monocíclicas saturadas que comprenden de tres a ocho carbonos anulares, preferiblemente de 5 a 7 carbonos. Ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Usado aquí, el término “arilo” indica estructuras de anillo carbocíclicas aromáticas tales como fenilo, naftilo, y similares.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, “aralquilo” significará cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo. Por ejemplo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y similares.

Usado aquí, a menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilo” denotará cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N y S, que opcionalmen-

ES 2 275 918 T3

te contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable.

5 Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitarse a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, isoxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolínilo, quinoxalínilo, naftiridinilo, pteridinilo, y similares. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, tienilo e
10 imidazolilo.

Usado aquí, el término “heterocicloalquilo” denotará cualquier estructura de anillo saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, monocíclico, de cinco a siete miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales
15 seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S; o un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, bicíclico, de nueve o diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable.

20 Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitarse a, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, y similares.

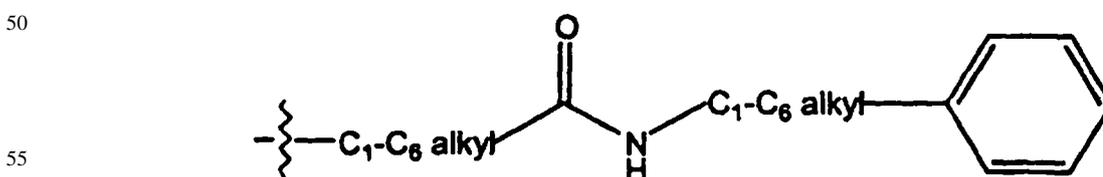
25 Usada aquí, la notación “*” denotará la presencia de un centro estereogénico.

Donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden en consecuencia existir como enantiómeros. Donde los compuestos posean dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Hay que entender que tales isómeros y las mezclas de los mismos quedan abarcados dentro
30 del objeto de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfas y como tales están destinadas a incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (p. ej., hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se entienden que se engloban dentro del objeto de esta invención.

35 Cuando se sustituye un grupo particular (p. ej., cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, muy preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

40 Se da a entender que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular de una molécula es independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución sobre los compuestos de esta invención se pueden seleccionar por alguien con experiencia habitual en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser rápidamente sintetizados mediante técnicas conocidas en la técnica así como aquellos procedimientos aquí expuestos.

45 Bajo la nomenclatura estándar usada a través de esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente “fenilC₁-C₆alquilaminocarbonilC₁-C₆alquilo” se refiere a un grupo de la fórmula



El término “paciente”, usado aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

60 Usado aquí, el término “composición” da a entender que abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

65 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” usado aquí, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo investigado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

ES 2 275 918 T3

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición ácida que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido hidroclicóric, ácido sulfúric, ácido fumáric, ácido maleic, ácido succínic, ácido acético, ácido benzoic, ácido cítric, ácido tartáric, ácido carbónico o ácido fosfóric.

Las abreviaturas usadas en la especificación inmediata, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como sigue:

10	BHT =	2,6-bis-(t-butil)-4-metil-fenol
	BSA =	Albúmina de Suero Bovino
15	cAMP o AMP cíclico =	Adenosín-cíclico monofosfato
	DCE =	1,2-dicloroetano
	DEAD =	Dietil azodicarboxilato
20	DM =	Medio de Diferenciación
	DMF =	Dimetil formamida
25	DMEM =	Medio Esencial Mínimo de Dulbeccos
	DMSO =	Dimetilsulfóxido
	DPBS =	Tampón fosfato salino de Dulbeccos
30	EDTA =	Ácido Etilén Diamino Tetracético
	FBS =	Suero Bovino Fetal
35	GDP =	Guanosín Difosfato
	GTP =	Guanosín Trifosfato
40	GM =	Medio de Crecimiento
	HBSS =	Solución Salina Tamponada de Hank
	HEPES =	Ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperizín etano sulfónico
45	HS =	Suero Humano
	IgG =	Inmunoglobulina G
50	% Inh =	Porcentaje de Inhibición
	MEM =	Medio Esencial Mínimo
	NBS =	N-bromosuccinimida
55	NCS =	N-clorosuccinimida
	NDP α MSH =	[Nle ⁴ , D-Phe ⁷] α MSH, un análogo de la α MSH
60	PBS =	Tampón Fosfato Salino
	PEG =	Polietilén Glicol
	PNC =	Penicilina
65	rt o RT =	Temperatura Ambiente

SPA = Ensayo de Proximidad de Destello

STM = Estreptomicina

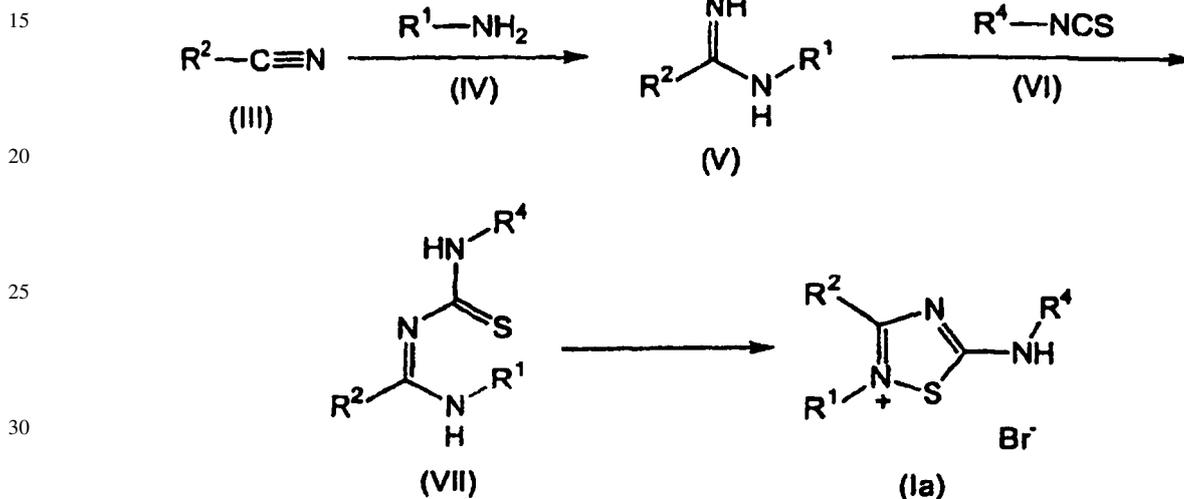
5 TLC = Cromatografía en Capa Fina

TM = Medio de Transición

TMS = Trimetilsililo

10

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R³ es hidrógeno se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 1.

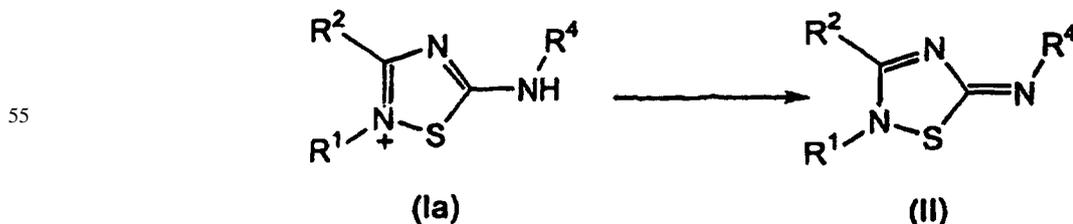


35 Más particularmente, un compuesto ciano adecuadamente sustituido de fórmula (III), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con una amina primaria adecuadamente sustituida de fórmula (IV), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como NaNH₂, NaH, NaN(TMS)₂, y similares, preferiblemente NaNH₂, a una temperatura elevada, preferiblemente en reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (V).

40 El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un tiocianato adecuadamente sustituido de fórmula (VI), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de DCE, a una temperatura elevada, preferiblemente sobre 45°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

45 El compuesto de fórmula (VII) se somete a cierre de cadena/oxidación, en presencia de Br₂, a temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

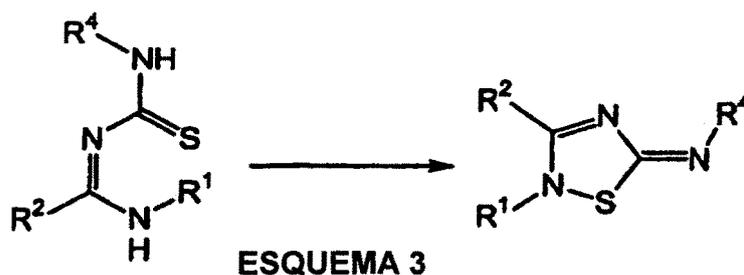
50 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos adecuadamente sustituidos de fórmula (Ia) de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 2.



ESQUEMA 2

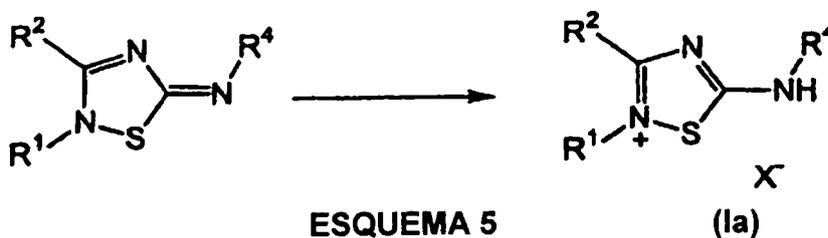
65 Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Ia) se trata con una base tal como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, y similares, preferiblemente NaHCO₃, a temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos adecuadamente sustituidos de fórmula (VII) de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 3



Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII) se hace reaccionar con un agente oxidante, tal como NBS, NCS, DEAD, y similares, preferiblemente NBS, a temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se extrae a partir de una solución acuosa básica tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH , y similares.

Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar a partir de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II) de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 5.



En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II) se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable tal como HCl , HBr , HNO_3 , y similares, preferiblemente HCl , a temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia), en el que X^- es Cl^- , Br^- , NO_3^- , y similares.

Donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezcla de esteroisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se deben preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoisoméricos mediante la formación de sal con un ácido óptimamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-d-tartárico seguido de cristalización fraccionaria y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoisoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del quiral auxiliar. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC de quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa subsiguiente conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

La utilidad de los compuestos de la presente invención para trastornos mediados por un receptor de melanocortina se puede determinar de acuerdo con los procedimientos descritos aquí en los Ejemplos 4-11. El compuesto se puede administrar a un paciente aquejado de tal trastorno mediante cualquier ruta convencional de administración, incluyendo, pero sin limitarse a, intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica, parenteral y transdérmica.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se mezcla íntimamente uno o más compuestos de fórmula (II) o una sal del/de los mismo/s con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p. ej., oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; pa-

ES 2 275 918 T3

ra preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos y pastillas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares. Por su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, se pueden recubrir los comprimidos con azúcar o con un revestimiento entérico mediante técnicas estándar. Para las parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes suspensivos y similares.

Las formulaciones tópicas incluidas en la presente invención, incluyen pero sin limitarse a, cremas, lociones, emulsiones múltiples, microemulsiones, cremas o geles liposómicos, geles, soluciones, suspensiones, ungüentos, aerosoles espumantes, comprimidos de gelatina fuerte o suave, mascarillas, barritas, desodorantes de bola, polvos, formas de pulverización, y similares. Las formulaciones tópicas pueden contener, además del/de los ingredientes activos, uno o más componentes no activos incluyendo, pero sin limitarse a, agentes quelantes, agentes tamponadores, colorantes, conservantes, esencias, emulsionantes, tensioactivos, agentes que confieren opacidad, emolientes, disolventes, filtros solares, agentes modificadores de la viscosidad, antioxidantes, hidratantes, aumentadores de la permeación, formadores de películas, y similares.

Las formulaciones tópicas para el tratamiento de acné incluidas en la presente invención también pueden contener uno o más de los siguientes componentes, incluyendo agentes comedolíticos/queratolíticos, agentes antimicrobianos y agentes anti-inflamatorios esteroideos o no esteroideos. (Los agentes comedolíticos se refieren a cualquier compuesto capaz de romper un comedón. Los agentes queratolíticos se refieren a cualquier compuesto capaz de separar los queratinocitos resultantes de la exfoliación de la epidermis). Los agentes comedolíticos/queratolíticos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, retinoides, ácido salicílico, ácido glicólico, cetil betaína, y similares. Los agentes antimicrobianos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, peróxido de benzoilo, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, ácido azelaico, y similares. Las formulaciones tópicas típicamente contienen un 0,01-1% de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de aquí contendrán, por unidad de dosis, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para repartir una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas no tópicas de aquí contendrán, por unidad de dosis, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, desde aproximadamente 0,03 mg hasta 100 mg/kg (se prefieren 0,1-30 mg/kg) y puede darse a una dosis desde aproximadamente 0,1-300 mg/kg/día (se prefieren 1-50 mg/kg/día). Las dosis, no obstante, se pueden variar dependiendo de la necesidad de los pacientes, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto que se esté empleando. Se puede emplear el uso tanto de administración diaria como de administración post-periódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o aspiración. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo tal como la sal de decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico, p. ej., ingredientes para hacer comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej., agua, para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa de modo constante a través de la composición para que la composición se pueda subdividir rápidamente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 1 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o pastillas de la nueva composición se pueden recubrir o si no combinar para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede comprender un componente de dosis interna y uno de dosis externa, estando el último en forma de cubierta sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, tales como materiales que incluyen una cantidad de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, cetil alcohol y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para administración oralmente o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o en aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersivos o suspensivos adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

ES 2 275 918 T3

El tratamiento de trastornos mediados por un receptor de melanocortina también se puede llevar a cabo usando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos como se definen aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica no tópica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente de 5 a 50 mg, del compuesto, y puede estar constituido de cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, aromatizantes, endulzantes, conservantes, colorantes, y revestidores. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como pastillas, comprimidos, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación retardada y liberación continua), gránulos, y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria sencilla, o se puede administrar la dosis diaria total en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal vía uso tópico de excipientes intranasales adecuados, o vía parches transdérmicos en la piel bien conocidos para aquellos con habitual experiencia en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de distribución transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en vez de intermitente a través del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como la glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desee la administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención también se puede administrar en forma de sistemas de distribución de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden distribuir mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafeinol, polihidroxietilaspirtamidafeinol, o polietil neoxidopolilisina sustituido con residuo de palmitol. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de uniones transversales o anfipáticos de bloqueo de hidrogeles.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos mediados por un receptor de melanocortina.

La dosis diaria de los productos se puede variar en un intervalo amplio desde 0,01 mg hasta 1,000 mg por persona adulta y día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de cápsulas que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra habitualmente a un nivel de dosificación desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo va desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

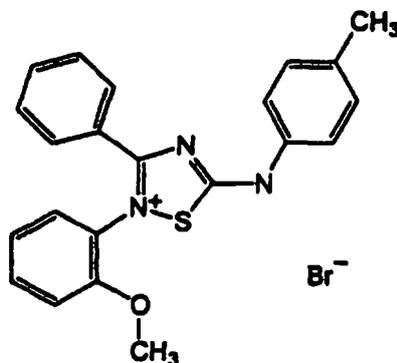
Las dosis óptimas a administrar pueden ser rápidamente determinadas por aquellos experimentados en la técnica, y variará con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, y el ascenso de la afección de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente en particular que se esté tratando, incluyendo la edad, peso, dieta del paciente y tiempo de administración causarán la necesidad de ajustar las dosis.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención, y no se destinan, ni debería interpretarse que son construidos para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

ES 2 275 918 T3

Ejemplo 1

Compuesto #31 de 2-(2-metoxifenil)-3-fenil-5-p-tolilamino-[1,2,4]tiadiazol-2-io



Paso A

Se agitó una mezcla de o-anisidina (15,0 g, 121,8 mmol) y amida sódica (50% en peso en suspensión de tolueno) (11,40 g, 146,2 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla benzonitrilo (9,86 mmol) y se calentó bajo reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió HCl 1,0 N (150 ml) para sofocar la reacción. Se añadió carbón activado y se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla Celite. Se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 14 mediante adición de NaOH 1,0 N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se evaporó. Se lavó el sólido resultante con hexano y se secó al vacío para originar el producto como un sólido blanco pálido.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)TM 3,83 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,93 (d, 2H).

MS (APCI, MH⁺) 227.

Paso B

Una mezcla de N-arilbenzamidina (3,0 g, 13,27 mmol), preparada como en el Paso A, y 4-tolililisotiocianato (2,18 g, 14,60) en cloroformo anhidro (30 ml), se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con una fase móvil de hexano al 25% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones combinadas, y el sólido resultante se secó al vacío para originar el producto como un sólido amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)TM 2,36 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,17-7,39 (m, 7H), 7,47 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 14,18 (s, 1H).

MS (ES, MH⁺) 376,29.

Paso C

Se añadió bromo (438 μl, 8,51 mmol) lentamente a la solución de tiourea (2,90 g, 7,73 mmol), preparada como en el paso B, en cloroformo anhidro (15 ml). Después de agitar durante 16 horas, se evaporó el disolvente. El sólido resultante se lavó con etil éter anhidro. El producto en bruto se recrystalizó a partir de agua al 20% en etanol para originar el producto como un sólido amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)TM 2,39 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,20-8,07 (m, 7H), 7,61 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 12,40 (s, 1H).

MS (ES, MH⁺) 374,25.

ES 2 275 918 T3

Ejemplo 2

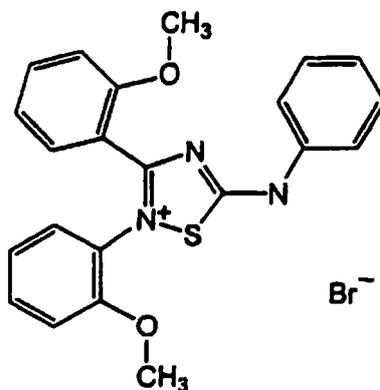
Compuesto #74 de 2-(2-metoxifenil)-3-(2-metoxifenil)-5-fenilamino-[1,2,4]tiadiazol-2-io

5

10

15

20



Paso A

25

30

Se agitó una mezcla de o-anisidina (13,5 g, 110,0 mmol) y amida sódica (50% en peso en suspensión de tolueno) (9,40 g, 120,0 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió metoxibenzonitrilo (16 ml, 131,0 mmol) a la mezcla y después se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió HCl 1,0 N (150 ml) para sofocar la reacción. Se añadió carbón activado y se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla Celite. Se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 14 mediante adición de NaOH 1,0 N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se evaporó. Se lavó el sólido resultante con hexano y se secó al vacío para originar el producto como un sólido blanco pálido.

35

MS (APCI, MH⁺) 257.

Paso B

40

Una mezcla de N-arilbenzamidina (15,5g, 60,6 mmol), preparada como en el Paso A, y fenilisotiocianato (8,70 ml, 72,7 mmol) en cloroformo anhidro (30 ml), se calentó a 45°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida con una fase móvil de hexano al 25% en diclorometano. Se evaporaron las fracciones combinadas, y el sólido resultante se secó al vacío para originar el producto como un sólido amarillo.

45

MS (ES, MH⁺) 391,50.

Paso C

50

Se añadió bromo (1,78 ml, 34,75 mmol) lentamente a una solución de tiourea (12,95 g, 33,1 mmol), preparada como en el paso B, en cloroformo anhidro (15 ml). Después de agitar durante 16 horas, se evaporó el disolvente. El sólido resultante se lavó con etil éter anhidro. El producto en bruto se recristalizó a partir de agua al 20% en etanol para originar el producto como un sólido amarillo.

55

MS (ES, MH⁺) 390,1.

Siguiendo los procedimientos aquí revelados, los compuestos representativos de la fórmula (I) de la presente invención se prepararon como se incluye en la Tabla 1.

60

65

TABLA I

5

10

15

20

25

30

35

40

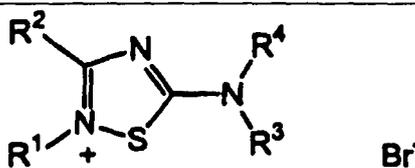
45

50

55

60

65



Nº ID	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	4-metilfenilo	fenilo	H	4-metoxifenilo
2	4-metilfenilo	fenilo	H	fenilo
3	4-metilfenilo	fenilo	H	2-metoxifenilo
4	4-metilfenilo	fenilo	H	4-metilfenilo
5	4-metilfenilo	fenilo	H	2-metilfenilo
6	4-metilfenilo	fenilo	H	4-clorofenilo
7	4-metilfenilo	fenilo	H	2-clorofenilo
8	2-metilfenilo	fenilo	H	fenilo
9	2-metilfenilo	fenilo	H	4-metoxifenilo
10	2-metilfenilo	fenilo	H	2-metoxifenilo
11	2-metilfenilo	fenilo	H	4-metilfenilo
12	2-metilfenilo	fenilo	H	2-metilfenilo
13	2-metilfenilo	fenilo	H	4-clorofenilo
14	2-metilfenilo	fenilo	H	2-clorofenilo
15	4-clorofenilo	fenilo	H	fenilo
16	4-clorofenilo	fenilo	H	4-metoxifenilo
17	4-clorofenilo	fenilo	H	2-metoxifenilo
18	4-clorofenilo	fenilo	H	4-metilfenilo
19	4-clorofenilo	fenilo	H	2-metilfenilo
20	4-clorofenilo	fenilo	H	4-clorofenilo
21	4-clorofenilo	fenilo	H	2-clorofenilo
22	fenilo	fenilo	H	fenilo
23	fenilo	fenilo	H	4-metoxifenilo
24	fenilo	fenilo	H	2-metoxifenilo
25	fenilo	fenilo	H	4-metilfenilo
26	fenilo	fenilo	H	2-metilfenilo
27	fenilo	fenilo	H	4-clorofenilo
28	2-metoxifenilo	fenilo	H	fenilo

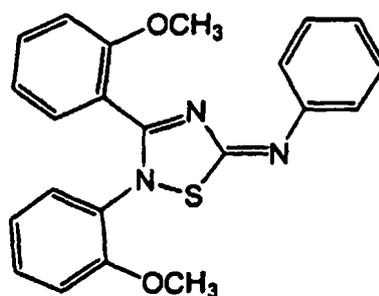
ES 2 275 918 T3

29	2-metoxifenilo	fenilo	H	4-metoxifenilo
30	2-metoxifenilo	fenilo	H	2-metoxifenilo
31	2-metoxifenilo	fenilo	H	4-metilfenilo
32	2-metoxifenilo	fenilo	H	2-metilfenilo
33	2-metoxifenilo	fenilo	H	4-clorofenilo
34	2-metoxifenilo	fenilo	H	2-clorofenilo
35	4-metoxifenilo	fenilo	H	fenilo
36	4-metoxifenilo	fenilo	H	4-metoxifenilo
37	4-metoxifenilo	fenilo	H	2-metoxifenilo
38	4-metoxifenilo	fenilo	H	4-metilfenilo
39	4-metoxifenilo	fenilo	H	2-metilfenilo
40	4-metoxifenilo	fenilo	H	4-clorofenilo
41	4-metoxifenilo	fenilo	H	2-clorofenilo
42	2-clorofenilo	fenilo	H	fenilo
43	2-clorofenilo	fenilo	H	4-metoxifenilo
44	2-clorofenilo	fenilo	H	2-metoxifenilo
45	2-clorofenilo	fenilo	H	4-metilfenilo
46	2-clorofenilo	fenilo	H	2-metilfenilo
47	2-clorofenilo	fenilo	H	4-clorofenilo
48	2-clorofenilo	fenilo	H	2-clorofenilo
49	fenilo	fenilo	H	2-clorofenilo
51	fenilo	fenilo	H	4-metoxibencilo
52	fenilo	fenilo	H	2-metoxibencilo
53	fenilo	fenilo	H	4-metilbencilo
54	fenilo	fenilo	H	2-metilbencilo
55	fenilo	fenilo	H	4-clorobencilo
56	fenilo	fenilo	H	2-clorobencilo
57	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	fenilo
58	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	4-metoxifenilo
59	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2-metoxifenilo
60	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	4-metilfenilo
61	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2-metilfenilo
62	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	4-clorofenilo
63	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2-clorofenilo

64	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	3-piridilo
65	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	fenilo
66	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	4-metoxifenilo
67	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	2-metoxifenilo
68	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	4-metilfenilo
69	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	2-metilfenilo
70	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	4-clorofenilo
71	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	2-clorofenilo
72	2-metoxifenilo	4-metilfenilo	H	3-piridilo
73	2-metoxifenilo	fenilo	H	3-piridilo
74	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	fenilo
75	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	4-metoxifenilo
76	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2-metoxifenilo
77	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	4-metilfenilo
78	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2-metilfenilo
79	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	4-clorofenilo
80	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2-clorofenilo
81	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	3-piridilo
84	fenilo	fenilo	H	bencilo
85	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	4-bromofenilo
86	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2,6-difluorofenilo
87	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	2-cloro-6-metilfenilo
88	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	H	3,5-difluorofenilo

Ejemplo 3

Compuesto #89 de 2-(2-metoxifenil)-3-(2-metoxifenil)-5-fenilamino-[1,2,4]tiadiazol



Se añadió N-clorosuccinimida (326 mg, 2,71 mmol) a una disolución de un compuesto preparado como en el Paso B del Ejemplo 2 (0,921 g, 2,36 mmol) en cloroformo anhidro (10 ml). Después se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, y luego se detuvo y se lavados veces con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente remanente se eliminó al vacío para originar el producto del título como un sólido.

ES 2 275 918 T3

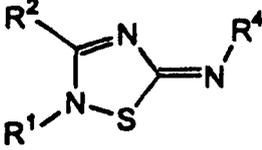
MS (ES, MH⁺) 390,1.

5 Siguiendo los procedimientos aquí descritos, los compuestos representativos de la fórmula (II) de la presente invención se prepararon como se incluye en la Tabla 2.

TABLA 2

10

15



20

Nº ID	R ¹	R ²	R ⁴
82	4-metilfenilo	fenilo	fenilo
83	4-metilfenilo	fenilo	4-metoxifenilo
89	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	fenilo
90	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	2,6-difluorofenilo
91	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	2-cloro-6-metilfenilo
92	2-metoxifenilo	2-metoxifenilo	3,5-difluorofenilo

25

30

35 A menos que se indique lo contrario, los espectros de NMR se midieron en un espectrofotómetro Broker Avance 300 MHz. A menos que se indique lo contrario, los pesos moleculares se midieron usando un espectrofotómetro de masa de electroproyección en plataforma Micromass LC, como se incluye en la Tabla 3.

TABLA 3

40

Nº ID	PM 1 (as +ión)	PM 2 (W/Br-)	PM medido
1	374,49	454,39	374,0
2	344,46	424,36	344,0
3	374,49	454,39	374,3
4	358,49	438,39	358,3
5	358,49	438,39	358,4
6	378,91	458,81	378,1, 380,3
7	378,91	458,81	378,2, 380,2

45

50

55

60

65

ES 2 275 918 T3

8	344,46	424,36	344,3
9	374,49	454,39	374,2
10	374,49	454,39	374,2
11	358,49	438,39	358,3
12	358,49	438,39	358,3
13	378,91	458,81	378,2, 380,2
14	378,91	458,81	378,2, 380,2
15	364,88	444,78	346,2, 366,2
16	394,90	474,81	394,1, 396,1
17	394,90	474,81	394,1, 396,1
18	378,91	458,81	378,2, 380,2
19	378,91	458,81	378,2, 380,2
20	399,32	479,23	398,1, 400,1
21	399,32	479,23	398,1, 400,0
22	330,43	410,34	330,3
23	360,46	440,37	360,3
24	360,46	440,37	360,3
25	344,46	424,37	344,4
26	344,46	424,37	344,3
27	364,88	444,78	364,2, 366,2
28	360,46	440,37	360,3
29	390,49	470,39	390,2
30	390,49	470,39	390,2
31	374,49	454,39	374,3
32	374,49	454,39	374,3
33	394,90	474,81	394,1, 396,1
34	394,90	474,81	394,1, 396,1
35	360,46	440,37	360,3
36	390,49	470,39	390,3
37	390,49	470,39	390,3
38	374,49	454,39	374,3
39	374,49	454,39	374,3
40	394,90	474,81	394,2, 396,2
41	394,90	474,81	394,2, 396,2

ES 2 275 918 T3

42	364,88	444,78	364,3, 366,3
43	394,90	474,81	394,2, 396,2
44	394,90	474,81	394,2, 396,2
45	378,91	458,81	378,2, 380,2
46	378,91	458,81	378,2, 380,2
47	399,32	479,23	398,1, 400,1
48	399,32	479,23	398,1, 400,1
49	364,88	444,78	364,2, 366,2
50	388,51	537,58	388,3
51	374,49	454,39	374,3
52	374,49	454,39	374,3
53	358,49	438,39	358,4
54	358,49	438,39	358,4
55	378,91	458,81	378,3, 380,3
56	378,91	458,81	378,3, 380,3
57	390,49	470,39	390,1
58	420,51	500,42	420,0
59	420,51	500,42	420,1
60	404,51	484,42	404,1
61	404,51	484,42	404,0
62	424,93	504,83	424,0, 426,0
63	424,93	504,83	424,0, 426,0
64	391,47	471,38	391,0
65	374,49	454,39	374,2
66	404,51	484,42	404,2
67	404,51	484,42	404,1
68	388,51	468,42	388,3
69	388,51	468,42	388,2
70	408,93	488,84	408,6, 410,0
71	408,93	488,84	408,1, 410,0
72	375,47	455,38	375,2
73	361,45	441,35	361,0
74	390,49	470,39	390,2
75	420,51	500,42	420,2

ES 2 275 918 T3

76	420,51	500,42	420,2
77	404,51	484,42	404,1
78	404,51	484,42	404,1
79	424,93	504,84	424,1, 426,1
80	424,93	504,84	424,1, 426,1
81	391,47	471,38	391,1
82	343,45		344,3
83	373,48		374,3
84	344,46	424,36	344,3
85	469,38	549,29	
86	426,5	506,4	426,3
87	439,0	518,9	438,3, 440,3
88	426,5	506,4	426,2
89	389,5		390,1
90	425,5		426,2
91	437,9		438,3, 440,3
92	425,5		426,2

Ejemplo 4

Ensayo de unión del receptor MC-4 de melanocortina

Se acopló membrana de [MC-4] de melanocortina [adquirida a partir de Receptor Biology Inc.] a bases del ensayo de Proximidad de Destello de polivinil tolueno recubiertos con aglutinina de germen de trigo [adquiridos a partir de Amersham Pharmacia Inc.] durante 30 min a 25°C. En cada pocillo de un portaobjetos Opti de 96 pocillos [adquirido a partir de Packard, CA], se mezclaron 2,5 µg de membrana y 0,25 mg de bases en un volumen de 100 µl de medio. El medio era HEPES 50 mM, pH 7,4, que contiene albúmina de suero bovino al 0,1%, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM e inhibidores de proteasa. Los compuestos del ensayo (1,5 µl) a 1 mM en HEPES 50 mM con DMSO al 30%, tampón de pH 7,4, se añadieron a pocillos distintos del portaobjetos. Se añadió hormona estimuladora de melanocito-NDP con ligando radiactivo ¹²⁵I [NEN, 2000Ci/mmol] a cada pocillo (48,5 µl por pocillo, 40 pM de concentración final). Después se precintó el portaobjetos y se dejó estar durante 16 horas a 25°C. Se usó péptido de hormona estimuladora de melanocito-NDP y péptido de hormona estimuladora de melanocito α [adquiridos a partir de Palomar Research Inc, 1 µM] como compuestos inhibidores de referencia para definir unión no específica (N). La unión total (T) se definió usando HEPES 50 mM con DMSO al 30%, tampón de pH 7,4. Se midió la radiactividad de unión para cada pocillo (Y) como recuentos por minuto (cpm) en un TopCount [Packard, CA]. El porcentaje de inhibición se calculó como:

$$[(T - Y) / (T - N)] * 100\%$$

Ejemplo 5

Ensayo de estimulación de Adenosín monofosfato cíclico (cAMP)

Se cultivaron células del melanoma humano de Bowes que expresan el receptor MC-4 de melanocortina humano hasta confluencia en un portaobjetos de cultivo de 24 pocillos. El medio de cultivo se descartó y se añadió 0,5 ml de solución de Hank a cada pocillo. Se añadieron los compuestos del ensayo a pocillos de un portaobjetos de 96 pocillos. Se añadió péptido de hormona estimuladora de melanocito-NDP (1 µM) a los pocillos control positivo mientras que los pocillos control negativo recibieron excipiente de HEPES 50 mM con DMSO al 30%, tampón de pH 7,4. Se incubó el portaobjetos a 37°C y con CO₂ al 5% durante 30 min. Se descartó el sobrenadante y las células se lavaron dos veces

ES 2 275 918 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

7	2,2	218
8	1,4	201
9	1,1	217
10	2,3	130(90)
11	2,4	243
12	insoluble	insoluble
13	3,4	347
14	5,6	234
15	4,5	482
16	4,3	424
17	7,7	351
18	6,0	463
19	3,9	460
20	3,5	636
21	7,8	392
22		124
23		124
24		76
25		57
26		63
27		89
28		68
29		48
30		103
31		22
32		48
33		91
34		46
35		100
36		79
37		72
38		159
39		146
40		133

ES 2 275 918 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

41		483
42		482
43		237
44		89
45		246
46		368
47		874
48		444
49		96
50		30000
51		1000
52		1000
53		1000
54		800
55		800
56		300
57		inactivo
58		inactivo
59		inactivo
60		inactivo
61		inactivo
62		inactivo
63		1000
64		1200
65		114
66		120
67		130
68		110
69		139
70		566
71		234
72		155
73		725
74		194

ES 2 275 918 T3

75		103
76		332
77		4,4
78		99
79		216
80		378
81		672
82	1,5	826
83	1,9	833
84	82 nm	
85		

Ejemplo 7

Alimentación del roedor: Ingesta de alimento en ratas (MC-4) privadas de alimento

Se ubicaron ratas macho Long-Evans (180-200 gramos) individualmente y se mantuvieron bajo un programa de alimentación diario (es decir, desde las 10 de la mañana hasta las 4 de la tarde) durante cinco días después de una cuarentena para permitir que los animales se aclimataran a alimentarse de comida en polvo (Alimento de Roedor Certificado por la PMI #5002) durante el periodo asignado. La comida se dispuso en un tarro abierto, sostenido en la jaula por un alambre, seguido de un metal que cubría el alimento para minimizar el derrame. El agua era accesible *ad libitum*.

Se mantuvo a los animales en ayunas durante 18 horas antes de los ensayos. Al final del periodo de ayuno, se administró a los animales un compuesto del ensayo o excipiente. El excipiente y el compuesto del ensayo se administraron oralmente (5 mL/kg) 60 minutos antes del experimento, subcutáneamente (1 mL/kg) 30 minutos antes del experimento, o intraperitonealmente (1 mL/kg) 30 minutos antes del experimento. Los compuestos del ensayo se administraron oralmente como una suspensión en metilcelulosa acuosa al 0,5%-Tween 80 al 0,4%, o intraperitonealmente como una solución o suspensión en PEG 200; las concentraciones de compuesto variaron típicamente de 1 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 10-30 mg/kg. Se midió la ingesta de alimento a las 2,4, y 6 horas tras la administración pesando el tarro especial que contenía el alimento antes del experimento y en los tiempos especificados. Tras la finalización del experimento, se dio a todos los animales un periodo de una semana antes de ensayar de nuevo.

Siguiendo a los procedimientos descritos, se probaron los compuestos seleccionados de la presente invención para medir el efecto sobre la ingesta de alimento en ratas sometidas a ayuno, como se incluye en las Tablas 5 y 6.

TABLA 5

N° ID	[mg/kg], ruta	Ingesta de alimento	
		0-2 horas	2-6 horas
PEG-200	ip	8,25 g	13,38 g
1	10 μ , ip	7,29 g	8,43 g

ES 2 275 918 T3

TABLA 6

Nº ID	[mg/kg], vía	Cambio en la ingesta de alimento 0-2 horas	Cambio en la ingesta de alimento 2-6 horas
Control MCT	po	0	0
PEG-200	ip	0	0
1	10,ip	-11,60%	-37,00%
1	30, po	-21,2	-6,7
84	10, ip	-7	-24,5
84	10, ip	3,9	-17,8
84	30, po	-7	32
26	10,ip	-12,7	-32,3
27	30, ip	-27,4	-29,1
29	30, po	-26,3	-3,7
29	10,ip	-62,3	-70,7
31	3, ip	-37,8	-50
31	1, ip	-20,6	-71,2
31	30, po	-23,6	31,5
31	10, po	-10,1	39,7
31	3, po	-9	52,1
31	1, po	1,2	19,5
32	10,ip	-29,6	-60,2
32	30, po	-12,5	-15
32	10, po	-20	-1
32	3, po	-11,5	31,17
32	1, po	-13,8	26
34	10,ip	-38	-72
34	30, po	-7,5	2
34	10,po	-1,3	-6
49	30, ip	-20,6	-21,2

Ejemplo 8

*Ensayo de brote celular neural*5 *Cultivo celular*

Se establecieron cultivos de células hipocámpicas y corticales disociadas a partir de fetos de rata del día embrionario 18 como describen Mattson, M.P., Barrer, S.W., Begley, J., y Mark, R.J., *Methods Cell Biol.*, **1994**, 46:87-216. En síntesis, se extirparon los fetos vía cesárea de hembras preñadas (Sprague-Dawley) y se anestesiaron con halotano de acuerdo con el Tribunal AVMA sobre Eutanasia. Las crías fueron decapitadas y los cerebros se extrajeron y colocaron en solución salina de Hank tamponada con HEPES (HBSS; Gibco). Se diseccionaron los hipocampos y córtex y se distribuyeron de acuerdo con el tipo de tejido. El tejido se tripsinizó durante 15 min (1 mg/ml de tripsina-HBSS; Worthington), se enjuagó con HBSS fresco, se incubó en inhibidor de tripsina (1 mg/ml; Sigma) durante 5 min, se enjuagó de nuevo con HBSS fresco y después se trituró en 1 ml de HBSS fresco con una pipeta de vidrio pulida al fuego. Se sembraron las células disociadas a razón de 30000 células/pocillo en portaobjetos de 96 pocillos recubiertos de poli-D-lisina (Collaborative BioScience). Cada pocillo contenía 100 μ l de Medio Esencial Mínimo de Eagle (MEM; Gibco) suplementado con NaHCO₃ 26 mM (Sigma), glucosa 56 mM (Sigma), KCl 15 mM (Sigma), piruvato sódico 1 mM (Sigma), L-glutamina 1 mM (Sigma), suero fetal bovino inactivado por calor al 10% (v/v) (Hyclone), y sulfato de gentamicina al 0,001% (Sigma) (pH 7,4). Se dejó que las células se asentaran durante 24 h en un incubador de CO₂ al 5% humidificado a 37°C antes del tratamiento experimental. El medio de cultivo se aspiró y se cambió con medio fresco cada 3 días.

Ensayo

25 Veinticuatro horas después del asentamiento en el portaobjetos, los cultivos se trataron con excipiente (PBS + BSA al 0,1%), hormona estimuladora de melanocito-alfa (α -MSH) o compuesto del ensayo (diluido en DPBS). Cada condición del tratamiento se desarrolló por cuadruplicado. En el tercer día de cultivo, se aspiró el medio y se sustituyó con medio fresco y compuesto de ensayo. A la semana de cultivo, las células se fijaron con formalina tamponada con fosfato al 10% durante 15 min, enjuagándose después con DPBS (Sigma) y colocándolas en suero de bloqueo durante 30 min (suero de caballo; dilución 1:50 en DPBS; Vector Labs). Los cultivos se enjuagaron de nuevo con DPBS y después se incubaron en anticuerpo primario durante 2 horas (la proteína-2 (MAP-2) asociada al microtúbulo es un marcador selectivo de los procesos dendríticos; monoclonal anti-ratón (Chemicon); dilución 1:1000 de MAP-2 en diluyente de anticuerpo (Zymed)). Los pocillos de control negativo se incubaron solo en diluyente de anticuerpo. La señal de fondo se determinó mediante pocillos vacíos (libres de células) incubados con o sin anticuerpo. Los cultivos se enjuagaron de nuevo con DPBS y después se pusieron en fluoresceína durante 1 hora (FITC; IgG anti-ratón; adsorbido a la rata; dilución 1:50 en DPBS; Vector Labs). Los cultivos se enjuagaron una última vez con DPBS y entonces se leyeron los portaobjetos en un lector de portaobjetos de fluorescencia Cytofluor 4000. El brote neural se expresó como porcentaje de cambio a partir del control (excipiente).

40 Los compuestos seleccionados de la invención actual se probaron en el ensayo anterior con resultados como se incluyen en la Tabla 7. Los datos se expresan como porcentaje de cambio sobre la respuesta del excipiente. Todos los compuestos se revisaron a 50 nM. La abreviatura NA indica no cambio/no activo; la abreviatura ND indica un compuesto no probado/respuesta no determinada.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 275 918 T3

TABLA 7
Brote celular

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp #	Células del hipocampo	Células corticales
Excipiente	19%	4%
1	6%	NA
2	18%	18%
3	17%	23%
4	20%	21%
5	28%	9%
6	23%	24%
7	NA	11%
8	NA	12%
9	NA	NA
10	7%	11%
11	9%	10%
12	28%	20%
13	29%	32%
14	30%	19%
15	18%	31%
16	8%	18%
17	8%	17%
18	17%	17%
19	22%	NA
20	17%	NA
21	27%	2%
22	NA	30%
23	10%	20%
24	10%	16%
25	NA	23%
26	16%	47%
27	17%	52%
28	NA	25%
29	NA	8%
30	NA	NA
31	NA	16%
32	NA	6%
33	NA	21%
34	NA	22%
35	NA	28%
36	NA	16%

ES 2 275 918 T3

5	37	NA	26%
	38	NA	NA
	39	NA	ND
	40	26%	NA
10	41	36%	5%
	42	26%	NA
	43	30%	37%
15	44	43%	19%
	45	46%	25%
	46	40%	19%
20	47	20%	13%
	48	NA	19%
	49	16%	51%
25	50	46%	NA
	51	74%	28%
	52	65%	NA
30	53	67%	NA
	54	45%	NA
	55	19%	NA
35	56	33%	NA
	57	9%	NA
40	58	72%	10%
	59	61%	21%
	60	66%	14%
45	61	66%	17%
	62	13%	13%
	63	20%	17%
50	64	22%	12%
	82	14%	15%
55	83	11%	9%
	84	ND	17%

60 Los datos anteriores muestran que los cultivos tratados con compuestos selectos de la presente invención provocaron un incremento significativo del brote neural según se midió mediante inmunofluorescencia MAP2-FITC. Una comparación entre los compuestos del ensayo y la α -MSH indican que muchos de los compuestos de ensayo fueron superiores a la α -MSH provocando brote neural a la concentración probada. Además, varios de los compuestos de
65 ensayo mostraron efectos selectivos sobre el brote neural en células hipocámpicas o corticales.

Ejemplo 9

Modelo de compresión del nervio facial in vivo

5 Se investigó la capacidad de un compuesto de ensayo para proporcionar efectos neuro-protectores o neuro-regenerativos en un modelo de compresión del nervio facial. Los axones motores del nervio facial surgen exclusivamente de neuronas dentro del pons en un núcleo bien definido. La compresión del nervio facial provoca reacciones retrógradas próximas al punto de la lesión y degeneración Walleriana en su parte distal, que causa una disminución del movimiento del bigote en el lado lesionado.

10 Se anestesiaron ratas macho Long-Evans (150-180 g) con isoflorano al 3-5% para inducción y al 2% para el mantenimiento durante los procesos quirúrgicos. El nervio facial derecho se expuso y comprimó con fórceps durante 30 seg en su salida desde el foramen estilomastoide. Se simuló la operación del nervio facial izquierdo y sirvió como control interno. La compresión del nervio provoca parálisis de los músculos del bigote, de ahí el movimiento reducido del bigote del lado lesionado, que se observa inmediatamente después de la recuperación de la anestesia. Se observaron las siguientes anomalías asociadas con el déficit funcional:

- 15 (1) un aumento en el número de células gliales perineuronales en el núcleo facial del lado lesionado, con el aumento observado en un pico alrededor de D3-6.
- 20 (2) Una vaina de mielina más delgada y menos proteína básica de mielina teñida en el nervio facial comprimido aproximadamente una semana después de la lesión;
- 25 (3) alteraciones morfológicas alrededor de la confluencia N-M y regiones foliculares del bigote y gradualmente degeneración de neuronas motoras en los núcleos faciales.

Después de la recuperación de la anestesia, las ratas se dividieron al azar en grupos para administrarles dosis con excipiente, α -MSH o compuesto de ensayo, con 6 animales por grupo. Se usó la α -MSH (c.s., 70 μ g/cada 24 horas) como control positivo. Los compuestos de ensayo se administraron p.o. a 20 mg/kg durante 14 días. Se controló la restauración del movimiento del bigote diariamente después de la operación usando dos criterios:

- 30 (1) frecuencia del movimiento del bigote en el lado lesionado relativa al del lado contrario (operación simulada) que sirvió como control de línea de base.
- 35 (2) medidas semi-cuantitativas (0 a 4+) de la fuerza de los músculos del bigote, caracterizadas en base a la observación del porcentaje de bigotes movidos, tono muscular de los músculos del bigote, y la posición de la nariz.

40 Para todas las observaciones, se impidió observar el diseño experimental al observador del comportamiento.

Los resultados de la evaluación comportamental mostraron que ambos compuestos de ensayo, los compuestos #31 y #84, aceleraron el tiempo de recuperación para restaurar el movimiento del músculo del bigote en las ratas lesionadas en comparación con los controles de excipiente ($p < 0,05$). La tasa de recuperación del movimiento del bigote se expresó como porcentaje de su propio control interno (operación simulada), como se incluye en la Tabla 8.

TABLA 8

Recuperación funcional del movimiento del bigote tras administración oral de compuesto #31 y #84 en el modelo de compresión del nervio facial						
	Porcentaje de recuperación					
	D9	D10	D11	D12	D13	D14
Zona sin lesionar	100	100	100	100	100	100
Excipiente	0	5,0 \pm 6,8	27,6 \pm 15,9	72,5 \pm 21,2	86,4 \pm 14,5	91,3 \pm 8,3

65

ES 2 275 918 T3

A-MSH	2,0 ± 2,8	24,6 ± 15,8	60,1 ± 19,3	93,8 ± 14,0	98,1 ± 5,3	100 ± 0,0
Comp. #31 (246377)	0	3,5 ± 3,1	67,8 ± 9,5	98,5 ± 3,7	100 ± 0,0	100 ± 0,0
Comp. #84 (153791)	0	4,8 ± 4,3	35,1 ± 12,9	90,0 ± 10,9	98,3 ± 4,1	100 ± 0,0

Ejemplo 10

Ensayo in vitro: Medida de la regulación de la síntesis de lípido sebáceo

Paso A

Preparación de una capa alimenticia

Se trataron cultivos semiconfluentes de fibroblastos de ratón 3T3 (ratón Swiss Albino, ATCC CCL-92) con mitomicina C (4 µg/ml) durante 3 horas, se tripsinizaron y sembraron a una densidad de $2,5 \times 10^5/9,5 \text{ cm}^2$ en portaobjetos de cultivo tisular en Medio Esencial Mínimo de Dulbeccos (DMEM) que contiene Suero de Ternero Colorado al 10%, PNC (100 U/ml), STM (100 µg/ml), L-glutamina (0,3 mg/ml), piruvato sódico (1 mM) y aminoácidos no esenciales (100 µM). Las células se incubaron a 37°C durante 24 horas antes de su uso como capa alimenticia para sebocitos.

Paso B

Aislamiento de sebocitos humanos

Se aislaron sebocitos humanos a partir de virutas de un Dermatomo de restos postoperatorios de piel humana a profundidades de 0,4-0,8 mm (previamente se mostró que esta parte de la piel está enriquecida en glándulas sebáceas). Las virutas así obtenidas se trataron con Dispase al 1% en medio Iscoves que contiene suero al 10% durante 20 min a 37°C. Después se colocó el tejido en tripsina al 0,3%/EDTA al 1% en Tampón Fosfato Salino (PBS) durante 10 minutos a 37°C. Siguiendo a esta incubación las células se rasparon cuidadosamente del tejido en medio de crecimiento que contiene mezcla de medios DMEM/F12 (3:1), suplementada con FBS al 8% inactivado por calor, suero humano al 2% inactivado por calor (HS), piruvato sódico 1 mM, factor de crecimiento epidérmico (10 ng/ml), insulina (10 µg/ml), hidrocortisona (0 µg/ml) y toxina del cólera +/- (100 µg/ml), L-glutamina y antibióticos. Las células así obtenidas se filtraron a través de una malla de nailon (100 µ de tamaño de poro), se centrifugaron a 750 RPM, se resuspendieron en GM y se contaron.

Paso C

Cultivos de sebocitos humanos

Las células resultantes del procedimiento de aislamiento anterior se colocaron en portaobjetos sobre las capas alimenticias 3T3 a $2 \times 10^5/9,5 \text{ cm}^2$ en medio de crecimiento y se mantuvieron a 37°C y en CO₂ al 5% durante 3 días (Fase I). Siguiendo al periodo inicial de crecimiento, se transfirieron a un medio de transición (TM) que se componía de medio DMEM/F12 suplementado con piruvato sódico 1 mM, insulina (10 µg/ml), transferina (6,7 ng/ml) y selenio (5,5 µg/ml) (ITS), FBS al 2% inactivado por calor y suero humano al 2% inactivado por calor así como toxina del cólera +/- (ch.t.) (100 µg/ml), L-glutamina y antibióticos (Fase II). Tres días después se cambiaron las células a medio de diferenciación (DM), DMEM/F12 suplementado con ITS, 3,3',5-triido-L-tironin sodio (3 nM), mezcla de elemento traza al 1% (v/v) y la elección de agente de diferenciación, es decir, extracto de pituitaria bovina (10 µg/ml). Este medio se cambió cada 3 días (Fase III).

Paso D

Probando estimuladores o inhibidores de la diferenciación del sebocito y producción de lípidos

Se añadieron hormonas, mezclas de hormonas, es decir, extracto de pituitaria bovina o compuestos para ser probados al cultivo al inicio de la fase III. Se usaron dos criterios para evaluar el efecto de estos materiales sobre cultivos sebáceos: 1) observaciones visuales y 2) evaluación de la acumulación y síntesis de lípidos sebáceos. La evaluación de la acumulación de lípido se completó usando el procedimiento rojo Nilo. Este procedimiento se fundamenta en la visualización de lípidos neutrales mediante el rojo Nilo y la cuantificación mediante la lectura de fluorescencia a 535 nm de excitación, 580 nm de emisión usando un lector de portaobjetos. La síntesis de lípidos se evaluó mediante marcaje radiactivo usando acetato de ¹⁴C y se cuantificó mediante un Bio Rad Phosphoimager (Molecular Imagen, FX) usando el Software 4.1.

ES 2 275 918 T3

Paso E

Observaciones visuales y evaluación de la acumulación de lípidos por el rojo Nilo

5 La evaluación morfológica de la acumulación de lípidos se reconoció fácilmente ya que las células aumentaron de tamaño y mostraron gránulos lipídicos que en microscopía óptica de campo luminoso aparecieron como círculos amarillentos en las células. La cuantificación de la acumulación/inhibición de lípidos neutrales en los sebocitos se consiguió mediante ensayo de unión del rojo Nilo. En resumen, siguiendo a la exposición de los sebocitos a los compuestos de ensayo, se dejó que las células interaccionaran con rojo Nilo 1 μM en solución salina tamponada de Hank
10 que contenía DMSO y Plurónico F127. Tras 4 horas de incubación durante toda la noche, se leyó la fluorescencia a 535 de excitación y 580 de emisión usando un lector de fluorescencia de portaobjetos. Para determinar si los compuestos tuvieron un efecto inhibitorio sobre el crecimiento celular, se desarrollaron recuentos celulares.

15 Siguiendo a los procedimientos descritos, se probaron los compuestos seleccionados de la presente invención para una evaluación visual y de rojo Nilo de la acumulación de lípidos, con resultados según se exponen en la Tabla 9.

TABLA 9

20

Nº ID	%Inh 0,4 μM	%Inh 0,8 μM	Visual* 0,4 μM	Visual* 0,8 μM	MC5-R IC ₅₀
74	72	100	+++	++++	154 nM
25 76	48	88	++	+++	317 nM
80	61	91	++	++++	0138 nM
67	N.T.	N.T.	++	+++	246 nM
30 50	0	0	0	0	No unión
84	0	0	0	0	No unión
*Un número creciente de signos + indica el grado de hibridación, con ++++ = 100%, 35 +++ = 75%, ++ = 50% y + = 25% de formación de gránulo de lípido					

40

Paso F

Evaluación de la síntesis de lípido sebáceo por células sebáceas

45 Al día 11 día cultivo, se marcaron sebocitos con acetato de ¹⁴C a una concentración final de 2 $\mu\text{Ci/ml}$ durante 24 horas en medio de cultivo libre de suero. Después se rasparon las células de los portaobjetos y se congelaron a -80°C en viales de vidrio. La extracción de lípido se completó usando el procedimiento de Bligh-Dyer (Bligh, E.G. and Dyer, W.J., *Can. J. Biochem. Physiol.*, 1959, 37, pp 91-916) con una ligera modificación como se detalla aquí. Resumiendo, las células se homogeneizaron en una mezcla 2:1 de cloroformo-metanol, en presencia de KCl. La fase orgánica se eliminó de la muestra, los lípidos separados se secaron en argón y se dispusieron en portaobjetos para cromatografía en capa fina de alto rendimiento (HPTLC). Los portaobjetos se desarrollaron mediante tres fases móviles aisladas. La primera era hexano (en la parte superior del portaobjetos), seguida e tolueno (en la parte superior) y finalmente una mezcla 70:30:1 de hexano: éter: ácido acético (a mitad de recorrido del portaobjetos- 10 cm). Entonces se expusieron los portaobjetos a película de radiografía para la visualización de especies de lípidos radiactivos. Para la visualización de lípidos no marcados los portaobjetos se rociaron con ácido cúprico al 8% y se cargaron en un portaobjetos caliente. La cuantificación de los resultados se hizo mediante Image Pro Plus 3.0 (Media Cybernetics, Silver Springs, MD).
55

60 Siguiendo a los procedimientos descritos, se probaron los compuestos seleccionados de la presente invención en busca de su efecto inhibitorio sobre la diferenciación de sebocitos humanos. Visualmente, los cultivos celulares teñidos tratados con el compuesto #74 mostraron una total desaparición de gránulos de lípido en cultivos de sebocitos que siguieron un tratamiento de siete días. Las mismas células examinadas para la síntesis de lípidos revelaron inhibición del escualeno, ésteres de colesterol y ésteres de ceras, según se midió por lípidos marcados radiactivamente separados mediante HPTLC. Los paneles de células se cuantificaron mediante la medida de la intensidad de bandas usando Image Pro Plus (versión 5.0). El % de inhibición se calculó en base a la diferencia entre muestras tratadas y controles de excipiente tratados, con resultados según se exponen en la Tabla 10.
65

ES 2 275 918 T3

TABLA 10

Lípido	Inductor	Sexo de la célula	%Inh @ 0,4µM	%Inh @ 0,8µM
Escualeno	Toxina del cólera & extracto de pituitaria bovina	F/M	100/100	100/100
Éster de colesterol	"	F/M	85/64	88/76
Desconocido	"	F/M	75/68	85/80
Éster de cera	"	F/M	70/50	67/42
Triglicérido	"	F/M	0	0

25 Ejemplo 11

Evaluación In Vivo del efecto de un compuesto de ensayo sobre la producción de sebo: Modelo Quimera de piel humana -ratón SCID

30 Ratones inmunodeficientes graves combinados (SCID) proporcionan un modelo inestimable para xenoinjertar piel. Estos animales carecen de inmunidad celular T y B. Los injertos de piel humana en ratones SCID mantienen componentes de tejidos celulares humanos incluyendo células inmunitarias de la piel, es decir, células de Langerhans, macrófagos y linfocitos y también parte del endotelio injertado (Kaufman, R., *et al.*, Exp. Dermatol. 1993: 2: 209-216, 1993). Estas propiedades permiten el estudio de respuestas fisiológicas y/o patológicas de las células de la piel humana a un compuesto de ensayo.

Paso A

40 Procedimiento de trasplante

Se usaron ratones scid/scid C.B-17 (Taconic, Germantown, N.Y.) para ser injertados a las 5-6 semanas de edad. Se afeitó piel facial humana de grosor entero hasta ~0,4 mm usando un Dermatomo Forman. Las virutas de piel se lavaron 3 veces en antibióticos y antimicóticos (penicilina, estreptomycin, fungizona) (Life Technologies) en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, Life Technologies). Se injertó piel elíptica ~2,0-2,5x1,0-1,5 sobre la base de injerto preparada y se suturó usando seda 4.0. Durante los procedimientos quirúrgicos los ratones se anestesiaron usando una mezcla de Ketaset (0,16 mg/g de peso corporal) y Rompun (8,0 µg/g de peso corporal).

50 Se acepta que el proceso de curación de la herida de la piel trasplantada al ratón SCID lleva un mes, momento en el que se puede usar la piel humana para objetivos experimentales. También encontramos que se produce una regeneración gradual de las glándulas sebáceas en la piel humana trasplantada y que estas glándulas se han regenerado completamente y secretan sebo a las 7 semanas como se muestra mediante Sebutape e histo-morfometría. El tamaño máximo de las glándulas se observó 3 meses después del trasplante. Las glándulas mantuvieron su capacidad para producir sebo específico de humano y el tejido glandular expresaba marcadores específicos de humano incluyendo el R-MC5. Como las glándulas alcanzaron su tamaño máximo a los 2-3 meses después del trasplante, se verificaron los efectos de los inhibidores de la secreción de sebo en este momento.

Paso B

60 Procedimiento de tratamiento

Se usaron ratones a los 2-3 meses de haberseles trasplantado piel facial humana para estos estudios. La zona injertada se trató con el compuesto de ensayo a la(s) concentración(es) deseada(s) disuelto en polietileno glicol-etanol (20 µl/2 cm²). Los controles se trataron solo con excipiente. Los compuestos de ensayo se aplicaron diariamente, excepto los fines de semana. Se determinó la secreción de sebo usando Sebutape a los 15 días y 30 días siguientes al tratamiento.

ES 2 275 918 T3

Paso C

Finalización del experimento

5 La finalización del experimento se determinó mediante evaluación clínica preliminar de la producción de sebo usando Sebutape. En este momento se extirparon los injertos de piel humana y se recogieron muestras representativas para evaluación histológica. Más particularmente, se prepararon biopsias por perforación de 2 mm y se usaron para la evaluación de la síntesis de lípido y la acumulación total de lípido en los tejidos tratados.

10

Paso D

Evaluación de la síntesis de lípido y la acumulación total de lípido en los tejidos examinados

15 Las biopsias por perforación de 2 mm recogidas se colocaron individualmente en portaobjetos de 96 pocillos con tampón de Krebs y se marcaron con 10 μ Ci de acetato de 14 C durante 3 horas. Después de este periodo de marcaje se lavaron las muestras en medio y se juntaron, pesaron y usaron 5 biopsias para la extracción de lípido. La extracción de lípido y el análisis mediante HPTLC fue igual que el descrito para células derivadas de cultivos titulares.

20 Siguiendo al procedimiento descrito anteriormente, se ensayó la inhibición de la actividad de la glándula sebácea por el compuesto #74 de la presente invención a continuación del día 11 de tratamiento de la piel humana trasplantada al ratón SCID.

25 La evaluación visual de la glándula sebácea siguiente al tratamiento tópico con solución al 0,1% del compuesto #74 se tradujo en una reducción visible de la glándula sebácea y regulación deprimida de lípidos sebáceos. Se analizó la evaluación numérica de la inhibición de los lípidos sebáceos humanos para estas células usando HPTLC, con resultados como se incluyen en las Tablas 11, 12 y 13. Las cantidades de % de inhibición se exponen en relación al control.

30

TABLA 11

35

Efecto del Compuesto #74 sobre lípidos sebáceos humanos (Día 11 de tratamiento)			
Lípido	%Inh @ 0,1μM	%Inh @ 0,5μM	%Inh @ 0,01μM
Escualeno	70	0	0
W/E	80	10	25
Triglicéridos	50	0	0

40

45

TABLA 12

50

Efecto del Compuesto #74 sobre la acumulación de lípido (Día 30 de tratamiento)		
Lípido	%Inh @ 0,5μM	%Inh @ 0,01μM
Escualeno	73	82
Éster de colesterol	21	44
Ésteres de cera	93	86
Triglicéridos	90	75
Colesterol	82	33

55

60

65

ES 2 275 918 T3

TABLA 13

Lípido	%Inh @ 0,5µM	%Inh @ 0,01µM
Escualeno	90	80
Ésteres de cera	93	86
Triglicéridos	90	75
Colesterol	82	33

Como se muestra en las Tablas 12 y 13 anteriores, tanto la acumulación total de lípido sebáceo como la síntesis de novo de lípidos sebáceos disminuyó significativamente 30 días después del tratamiento tópico con una solución al 0,05% y al 0,01% del compuesto #74.

Ejemplo 12

Formulación oral

Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto #74 del Ejemplo 2 con suficiente lactosa dividida con precisión para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de talla O.

Ejemplo 13

Formulaciones tópicas

A: Microemulsión

Como forma de realización específica de una composición de microemulsión, los siguientes componentes se combinan, con calentamiento cuando se necesite:

Polisorbato 60 (p.ej. Tween 60 de Tensioactivos ICI)	20 partes
Palmitato de Isopropilo	20 partes
Oleato de Sorbitan (p.ej. Span 80 de Tensioactivos ICI)	13 partes
2-Etilhexanodiol-1,3	4 partes
Hidroxitolueno butilado	0,05 partes
Compuesto #74	0,05 partes

Después se añade agua lentamente (42,9 partes en peso) a la mezcla combinada, mezclando cuando sea necesario, para producir la emulsión.

B: Gel hidroalcohólico

Como forma de realización específica de una composición de gel hidroalcohólico se mezclan polipropileno glicol (10 partes en peso), Butileno glicol (10 partes en peso), bencil alcohol (2 partes en peso), EDTA (0,5 partes en peso), y BHT (0,05 partes en peso), con agua (74,85 partes en peso total). La mezcla se combina hasta que todos los compuestos se hayan disueltos. Después se añade lentamente carbómero (p. ej. Carbopol 934P de Goodrich) (3 partes en peso) dándole vueltas constantemente para producir un gel. Entonces se disemina el compuesto #74 (0,05 partes en peso) en el gel mezclando. El pH del gel se ajusta hasta aproximadamente 3-4.

C: Gel anhidro

Como forma de realización específica de un gel anhidro se añade isopropanol (20 partes en peso) a butileno glicol (20 partes por peso). Después se añade BHT (0,05 partes por peso) y alcohol bencílico (1,0 partes por peso) a la mezcla de isopropanol/butileno glicol. Entonces se añade a la mezcla resultante Ciclotetrasiloxano (D₄) y Organopolixilosano-11 (p. ej. GelGransil GSM de Grant Industries) (58,85 partes por peso) mezclando continuamente. El compuesto #74 se microniza y disemina en el gel mezclando continuamente hasta que se distribuya uniformemente.

ES 2 275 918 T3

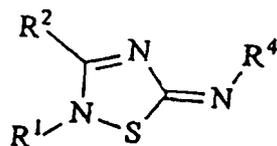
D: Crema

Como forma de realización específica de una crema a/a (aceite/agua), se mezclan los siguientes componentes en las cantidades (partes en peso) que se indican. La mezcla final se ajusta hasta aproximadamente pH 2 con ácido clorhídrico.

Cetearil alcohol	4,3 partes
Cera microcristalina	9,0 partes
Tensioactivo Ceteth-20 (p.ej. Brij 58 de Tensioactivos ICI)	1,1 partes
Triglicéridos caprico/caprílico (p.ej. Tegosoft CT de GoldSchmidt)	3,6 partes
Glicina	0,6 partes
Compuesto #74	0,1 partes
BHT	0,05 partes
Agua	81,25 partes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II), para uso en el tratamiento de trastorno mediado por el receptor de melanocortina, en particular el receptor de melanocortina-3, el receptor de melanocortina-4 o el receptor de melanocortina-5, tal como un trastorno metabólico, un trastorno del SNC o un trastorno dermatológico, por ejemplo, obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, nivel de glucosa en sangre elevado, diabetes de tipo II, Síndrome X, retinopatía diabética, un trastorno neurodegenerativo agudo, un trastorno neurodegenerativo crónico, una plexopatía, disfunción eréctil masculina, sequedad ocular, acné, piel seca, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina, en particular obesidad, tolerancia oral a la glucosa afectada, nivel de glucosa en sangre elevado, diabetes de tipo II, Síndrome X, acné, piel seca o dermatitis seborreica.



(FÓRMULA II)

en la que

R¹ es heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en la que el grupo heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

en la que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

o

R² es heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en la que el grupo heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

en la que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

R⁴ es arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquil-alquilo,

en la que el grupo arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

o

R² es arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo,

en la que el grupo arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

R⁴ es heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en la que el grupo heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

ES 2 275 918 T3

en la que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que:

alquilo es C₁₋₈alquilo;

cicloalquilo es C₃₋₈alquilo;

aralquilo es arilC₁₋₄alquilo;

heteroarilo es: (i) una estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S, y unido a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable; o (ii) una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S, y unido a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable; y

heterocicloalquilo es: (i) una estructura de anillo saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, monocíclico, de cinco a siete miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S, y unido a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable; o (ii) un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, bicíclico, de nueve o diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por O, N y S, y unido a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable.

2. Un compuesto para uso de la Reivindicación 1 y se seleccione la opción “y”, en el que

R¹ es arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en el que el arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino;

R² es arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en el que el arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino;

R⁴ es arilo, aralquilo o heteroarilo,

en el que el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto para uso de la Reivindicación 1 y se seleccione la opción “o”, en el que

R¹ es arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en el que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino;

R² es arilo o aralquilo,

en el que el grupo arilo o aralquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino;

R⁴ es arilo sustituido o aralquilo sustituido,

en el que el grupo arilo o aralquilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino,

ES 2 275 918 T3

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto para uso de la Reivindicación 2 en el que

5 R¹ es arilo sustituido,

en el que el grupo arilo se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes halógeno, alquilo o alcoxi;

10 R² es arilo sustituido,

en el que el grupo arilo se sustituye con uno a dos sustituyentes alquilo o alcoxi;

R⁴ es arilo o arilo sustituido,

15 en el que los sustituyentes del arilo son independientemente uno a dos sustituyentes halógeno, alquilo o alcoxi;

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto para uso de la Reivindicación 4 en el que

20 R¹ es 2-metoxifenilo;

R² es 2-metoxifenilo;

25 R⁴ es fenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo o 2-cloro-6-metilfenilo;

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 6. Un compuesto para uso de la Reivindicación 5 que es [2-(2-metoxifenil)-3-(2-metoxifenil)-2H-[1,2,4]tiadiazol-5-iliden]-fenilamina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,

35 siempre que

cuando se selecciona la opción “y” o la “o” de la Reivindicación 1, cuando R¹ es arilo sustituido con un halógeno y R⁴ es arilo sustituido con un halógeno, entonces R² no es morfolinilo

40 cuando se selecciona la opción “o” de la Reivindicación 1, cuando R¹ es metilfenilo y R⁴ es metoxifenilo, entonces R² es aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o arilo sustituido, en el que el grupo aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino, y en el que el grupo arilo se sustituye independientemente

45 con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino;

en las definiciones dadas en la Reivindicación 3, cuando R¹ es metilfenilo y R⁴ es metoxifenilo, entonces R² es aralquilo o arilo sustituido, en el que el grupo aralquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o

50 más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino, en el que el grupo arilo se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, amino, alquilamino o di(alquil)amino; y

55 la sal no es hidrobromuro de 2-p-bromofenil-3-morfolino-5-p-metoxifenilimino-1,2,4-tiadiazolina.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula II según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60

65