

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 511**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 403/12 | (2006.01) | C07D 417/14 | (2006.01) |
| C07D 401/14 | (2006.01) | C07D 471/04 | (2006.01) |
| C07D 405/14 | (2006.01) | C07D 401/06 | (2006.01) |
| C07D 239/26 | (2006.01) | C07D 401/12 | (2006.01) |
| C07D 405/12 | (2006.01) | C07D 211/58 | (2006.01) |
| C07D 409/12 | (2006.01) | C07D 211/60 | (2006.01) |
| C07D 409/14 | (2006.01) | C07D 211/94 | (2006.01) |
| C07D 413/12 | (2006.01) | C07D 211/96 | (2006.01) |
| C07D 241/12 | (2006.01) | C07D 213/00 | (2006.01) |
| C07D 417/12 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2015 PCT/US2015/019112**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15134839**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015 E 15711614 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3114118**

54 Título: **Ureas asimétricas p-sustituidas y usos médicos de las mismas**

30 Prioridad:

07.03.2014 US 201461949664 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2021

73 Titular/es:

**HELSINN HEALTHCARE SA (100.0%)
Via Pian Scairolo 9
6912 Lugano- Pazzallo, CH**

72 Inventor/es:

**GIULIANO, CLAUDIO;
GARCIA RUBIO, SILVINA;
DAINA, ANTOINE;
GUAINAZZI, ANGELO y
PIETRA, CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 820 511 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

Ureas asimétricas p-sustituidas y usos médicos de las mismas

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº de Serie 61/949/664, presentada el 7 de marzo de 2014.

10 CAMPO DE LA INVENCÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de urea asimétrica, usos médicos de los mismos, particularmente en el tratamiento de afecciones médicas moduladas por el receptor de grelina.

15 ANTECEDENTES

El receptor del secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R) regula una serie de procesos fisiológicos, incluyendo la liberación de la hormona del crecimiento (GH), el metabolismo y el apetito. La grelina, una hormona circulante producida predominantemente por células endocrinas en el estómago, es su ligando endógeno. La grelina es un péptido de 28 aminoácidos con una cadena lateral acilo requerida para la actividad biológica (Kojima et al., Nature, 402, 656-660, 1999). Se ha demostrado que la grelina estimula la liberación de la hormona del crecimiento (GH) y aumenta la ingesta de alimentos cuando se administra tanto central como periféricamente (Wren et al., Endocrinology, 141, 4325-4328, 2000).

Los niveles endógenos de grelina aumentan con el ayuno y disminuyen con la realimentación en humanos (Cummings et al., Diabetes, 50, 1714-1719, 2001). La grelina también parece desempeñar un papel en el mantenimiento del equilibrio energético a largo plazo y la regulación del apetito. La administración crónica de grelina en roedores lleva a hiperfagia y aumento de peso que son independientes de la secreción de la hormona del crecimiento (Tschop et al., Nature, 407, 908-913, 2000). Los niveles de grelina circulante disminuyen en respuesta a la sobrealimentación crónica y aumentan en respuesta a un equilibrio energético negativo crónico asociado con la anorexia o el ejercicio. Las personas obesas generalmente tienen niveles bajos de grelina en plasma (Tschop et al., Diabetes, 50, 707-709, 2001) de acuerdo con la respuesta fisiológica del cuerpo para reducir la ingesta de calorías. La grelina intravenosa es eficaz para estimular la ingesta de alimentos en humanos. Un estudio reciente mostró un 28% de aumento de ingesta de alimentos de una comida de buffet con una infusión de grelina en comparación con control de solución salina (Wren et al., J. Clin. Endocrinology and Metabolism, 86, 5992, 2001).

A la vista de la evidencia experimental anterior, se han propuesto compuestos que modulan la actividad del receptor de grelina para prevenir y/o tratar trastornos asociados con la fisiología del receptor de grelina. Por ejemplo, algún día podrían desarrollarse antagonistas del receptor de grelina para reducir el apetito, reducir la ingesta de alimentos, inducir la pérdida de peso y tratar la obesidad sin afectar o reducir los niveles circulantes de la hormona del crecimiento. Por otro lado, también podrían desarrollarse agonistas del receptor de grelina para estimular la ingesta de alimentos y, por tanto, ser útiles en el tratamiento de trastornos alimentarios, por ejemplo, anorexia nerviosa, o en el tratamiento de la caquexia resultante de cáncer, SIDA o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Los agonistas de grelina también pueden ser útiles como agentes gastroprocinéticos que pueden mejorar la motilidad gastrointestinal aumentando la frecuencia de las contracciones en el intestino delgado o haciéndolas más fuertes, pero sin alterar su ritmo. Los agentes gastroprocinéticos se usan para aliviar síntomas gastrointestinales como malestar abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, ardor de estómago, náuseas y vómitos, y se usan para tratar una serie de trastornos gastrointestinales incluyendo, pero no limitados a, síndrome del intestino irritable, gastritis, enfermedad de reflujo ácido, gastroparesia y dispepsia funcional. Además, los compuestos que modulan la actividad del receptor de grelina también podrían usarse para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el abuso de sustancias, por ejemplo, abuso de alcohol o drogas (por ejemplo, anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metacualona y opioides), que se refiere a un patrón desadaptativo de uso de una sustancia que no se considera dependiente.

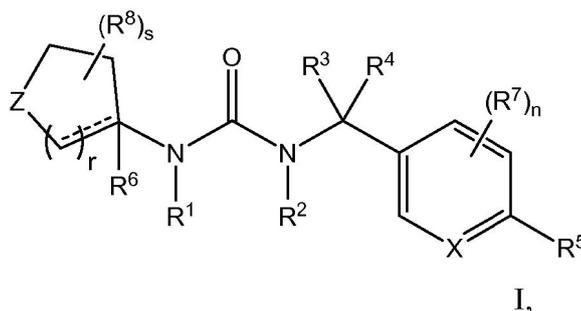
En la bibliografía se han descrito una serie de compuestos que actúan sobre el receptor de grelina. YIL-781, por ejemplo, es un antagonista del receptor de grelina de molécula pequeña de Bayer que, según se informa, mejora la tolerancia a la glucosa, suprime el apetito y promueve la pérdida de peso (Esler et al., Endocrinology 148 (11):5175-5185); LY444711 es un agonista del receptor de grelina oralmente activo de Lilly que, según se informa, induce adiposidad estimulando el consumo de alimentos y ahorrando en la utilización de grasas (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 5873-5876); la anamorelina es un agonista de molécula pequeña del receptor de grelina oralmente disponible de Helsinn Therapeutics que se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de la anorexia y la caquexia en pacientes con cáncer. Los agonistas y antagonistas del receptor de grelina basados en ureas asimétricas se divulgan en la US 2012/0220629. Pueden encontrarse otros moduladores del receptor de grelina de molécula pequeña en las WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 y US 2009/0186870 y WO2012/113103. También se han descrito derivados de urea sustituidos

variablenente en sus átomos de nitrógeno, por ejemplo, como ligandos del receptor H3-histamina (WO2006/014136 y Berlin et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 20(7), 2010, 2359-2364), inhibidores de hidrolas 2 de epóxido solubles (US2998/0227780), moduladores del receptor de serotonina (WO2009/039461 y WO2004/064738), antagonistas del receptor de CCR5 (Li et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 20(17), 2010, 5334-5336), o agentes para tratar trastornos mediados por quimiocinas (WO2011/060397 y US 6,399,619).

A la vista de lo anterior, es deseable encontrar nuevos compuestos que modulen la actividad del receptor de grelina.

SUMARIO

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



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

Los compuestos de Fórmula I, también denominados en la presente ureas asimétricas, son particularmente útiles para prevenir y/o tratar enfermedades que están relacionadas fisiopatológicamente con el receptor de grelina en un sujeto. Por consiguiente, en otra realización, la invención proporciona dichos compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad que está mediada por el receptor de grelina como se define en la presente, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la ingesta de alimentos altamente palatables (HPF) en ratas en diferentes momentos después del acceso inicial a HPF. Los valores mostrados son la media \pm S.E.M. de la ingesta de HPF. Diferencias estadísticas con respecto a los controles (no restringidos + no estresados; NR + NS): ** P < 0,01.

La Figura 2 muestra el efecto del topiramato (60 mg/kg) o del vehículo en un modelo de rata de hiperfagia compulsiva. Los valores mostrados son la media \pm S.E.M. de la ingesta de HPF. Diferencia entre ratas tratadas con vehículo R + S (restringido y estresado) y con R + S: * P < 0,05; ** P < 0,01.

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

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

La Figura 5 muestra el efecto del compuesto H0847 (3 y 30 mg/kg) o vehículo en un modelo de rata de hiperfagia compulsiva. Los valores mostrados son la media \pm S.E.M. de la ingesta de HPF. Diferencia entre ratas tratadas con vehículo R + S y con R + S: ** P < 0,01; * P < 0,05.

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

La Figura 7 muestra el efecto del topiramato, los compuestos H0816, H0860, H0847H0900 y el vehículo sobre la ingesta de alimentos de 2 h (A) y 24 h (B) durante y después de una prueba de hiperfagia compulsiva. Los valores mostrados son la media \pm S.E.M. de la ingesta de HPF. Diferencia entre ratas tratadas con vehículo R + S y con R + S: * P < 0,05, ** P < 0,01.

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

La Figura 9 muestra el efecto del compuesto H0847 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.
 La Figura 10 muestra el efecto del compuesto H0860 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.
 La Figura 11 muestra el efecto del compuesto H0816 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.
 La Figura 12 muestra el efecto del compuesto H0900 sobre la autoadministración de alcohol en ratas msP.

5

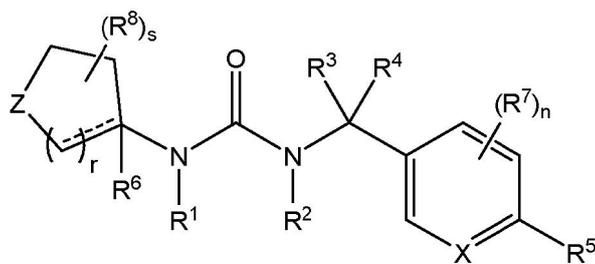
DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

10

15

20



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:
 una línea discontinua indica un enlace opcional;

25

X es CH;

Z es NR⁹;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, OH, o alcoxi C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, bencilo, OH, o alcoxi C₁₋₆, no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), y haloalquilo C₁₋₆;

30

R² es H;

R³ y R⁴ son cada uno, independientemente, H, CN, halo, CHO, CO₂H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilocicloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₆), CO₂(alquilo C₁₋₆), o CONR¹²R¹³;

35

o R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros;

R⁵ es piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o alquinilo C₂₋₆, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, CN, OH, NO₂, Si(CH₃)₄, CHO, y CO₂H, o CO (alquilo C₁₋₆), CO₂(alquilo C₁₋₆), NR¹⁴R¹⁵, NHCONR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, CH=NOH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

40

R⁶ es H;

R⁷ es halo;

R⁸ es metilo;

R⁹ es H, alquilo C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₅), CHO, CO₂H, o CO₂(alquilo C₁₋₆);

R¹² y R¹³ son cada uno, independientemente, H o alquilo C₁₋₆;

45

R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₆), CO(heteroarilo), heteroarilo, o cicloalquilo;

r es 2;

s es 0-4; y

n es 0-3.

50

En una subrealización, Z es N(alquilo C₁₋₆).

En una subrealización, Z es NCH₃.

55

En una subrealización, R¹ es alquilo C₁₋₆.

En una subrealización, R¹ es CH₃.

En una subrealización, R¹ es bencilo.

60

En una subrealización, dicho bencilo está opcionalmente sustituido con CO₂(alquilo C₁₋₆) o hidroxialquilo C₁₋

6-

En una subrealización, R¹ es OH.

65

En una subrealización, R¹ es alcoxi C₁₋₆.

- En una subrealización, dicho alcoxi C₁₋₆ es metoxi, etoxi o propoxi.
- 5 En una subrealización, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₆, CN, alquilocicloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, CO₂(alquilo C₁₋₆), y haloalquilo C₁₋₆.
- En una subrealización, dicho alquilo C₁₋₆ es metilo o etilo.
- 10 En una subrealización, dicho alquilocicloalquilo C₁₋₆ es alquilociclopropilo C₁.
- En una subrealización, dicho CO₂(alquilo C₁₋₆) es CO₂CH₃.
- En una subrealización, dicho haloalquilo C₁₋₆ es CF₃.
- 15 En una subrealización, R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros.
- En una subrealización, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo.
- 20 En una subrealización, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo de tetrahidropiraniolo.
- En una subrealización, R⁵ es alquino C₂₋₆,
- 25 En una subrealización, dicho cicloalquilo es ciclopropilo, ciclohexano o ciclohexeno.
- En una subrealización, dicho haloalquilo C₁₋₆ es CHF₂.
- 30 En una subrealización, dicho heteroarilo es piridilo, piridazino, pirimidino, triazino, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o furanilo.
- En una subrealización, dicho arilo es fenilo.
- 35 En una subrealización, dicho halo es Cl o I.
- En una subrealización, dicho alcoxi C₁₋₆ es metoxi.
- En una subrealización, dicho CO₂(alquilo C₁₋₆) es CO₂Me.
- 40 En una subrealización, dicho alquino C₂₋₆ es alquino C₂.
- En una subrealización, dicho halo es Cl o F.
- 45 En una subrealización, R¹² es H;
- En una subrealización, R¹² es alquilo C₁₋₆;
- 50 En una subrealización, R¹³ es H;
- En una subrealización, R¹³ es alquilo C₁₋₆;
- En una subrealización, R¹⁴ es H;
- 55 En una subrealización, R¹⁴ es alquilo C₁₋₆;
- En una subrealización, R¹⁴ es CO(alquilo C₁₋₆);
- 60 En una subrealización, R¹⁴ es CO(heteroarilo);
- En una subrealización, R¹⁴ es heteroarilo;
- En una subrealización, R¹⁴ es cicloalquilo;
- 65 En una subrealización, R¹⁵ es H;

En una subrealización, R¹⁵ es alquilo C₁₋₆;

En una subrealización, R¹⁵ es CO(alquilo C₁₋₆);

En una subrealización, R¹⁵ es CO(heteroarilo);

En una subrealización, R¹⁵ es heteroarilo;

En una subrealización, R¹⁵ es cicloalquilo;

En una subrealización, s es 0;

En una subrealización, s es 1;

En una subrealización, s es 2;

En una subrealización, s es 3;

En una subrealización, s es 4;

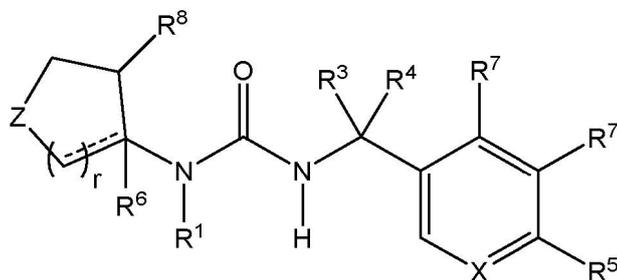
En una subrealización, n es 0;

En una subrealización, n es 1;

En una subrealización, n es 2;

En una subrealización, n es 3;

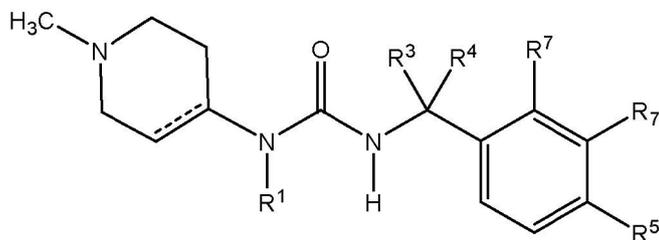
En una segunda realización principal, los compuestos tienen la estructura de Fórmula II:



II,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

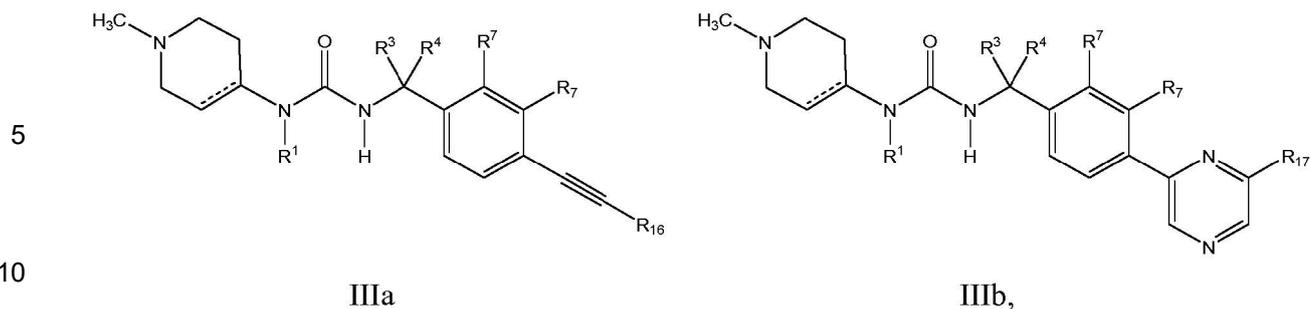
En una tercera realización principal, los compuestos tienen la estructura de Fórmula III:



III,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones adicionales, los compuestos tienen la estructura de Fórmula IIIa o IIIb:



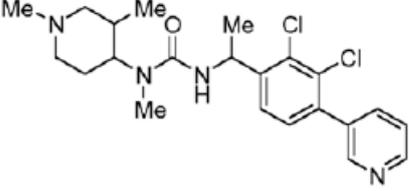
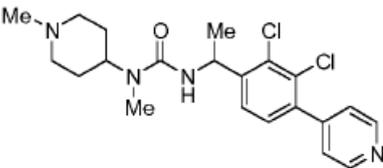
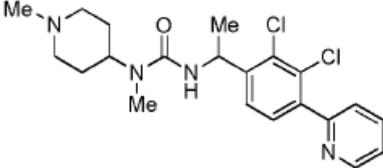
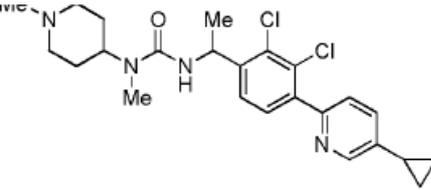
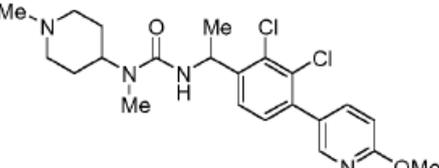
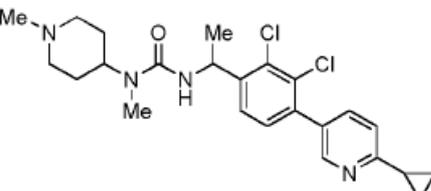
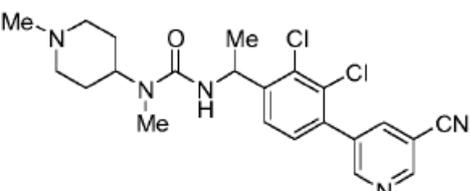
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- 15 R¹⁶ es H, ciclopropilo o tiazolilo; y
 R¹⁷ es H o halo.

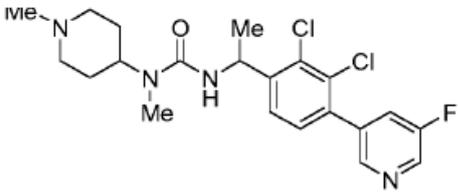
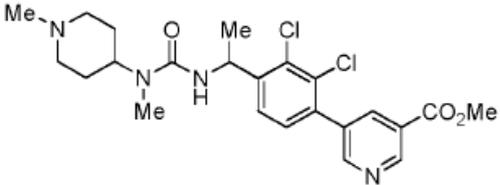
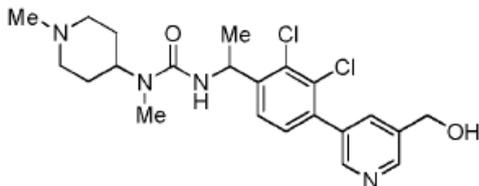
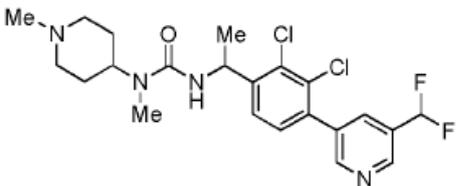
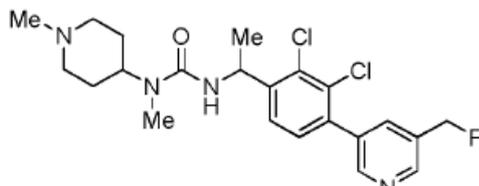
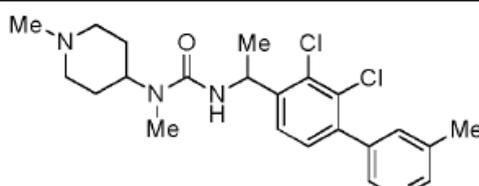
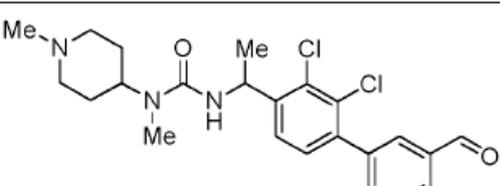
20 En algunas formas, los compuestos divulgados actualmente son compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|--------------------|--|
| H0496 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0539 | | metil 4-((3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)metil)benzoato |
| H0546 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(4-(hidroximetil)benzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

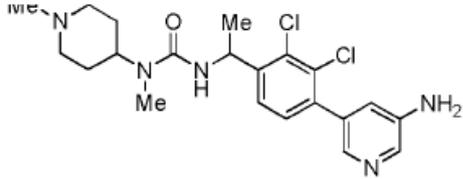
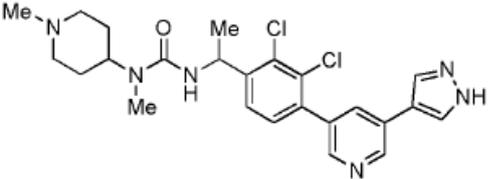
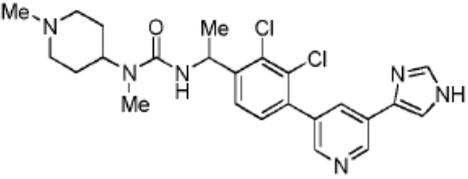
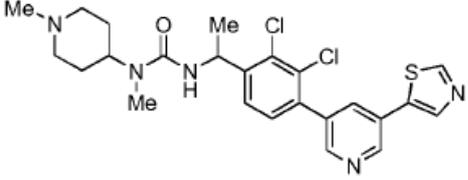
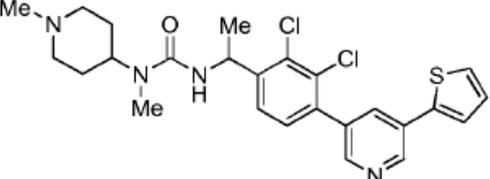
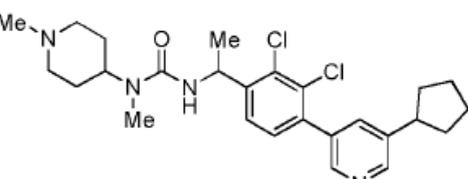
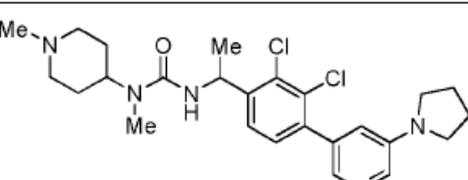
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0527 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(1,3-1-dimetilpiperidin-4-il)-1-metilurea |
| H0497 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-4-il)fenil) etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0650 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-2-il)fenil) etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0849 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0511 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0820 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0613 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

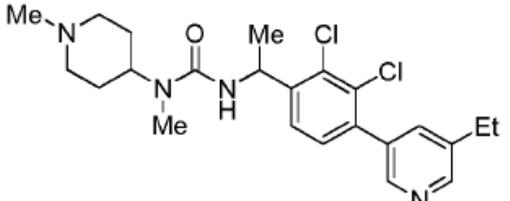
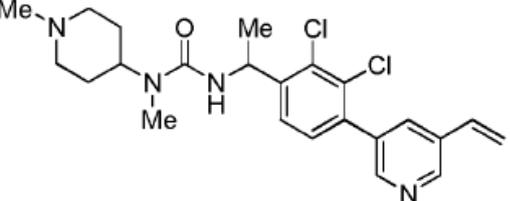
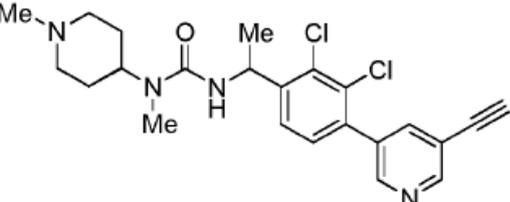
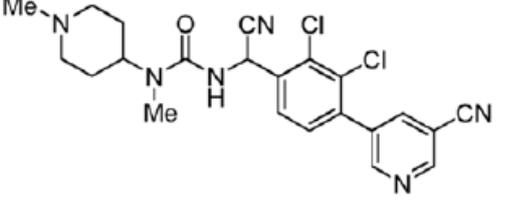
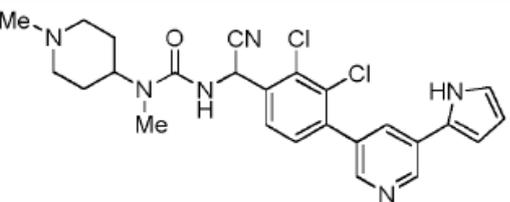
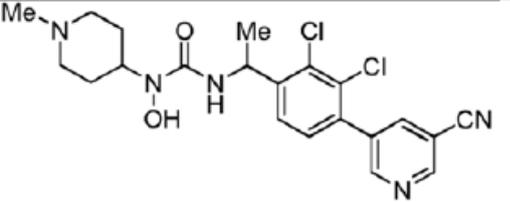
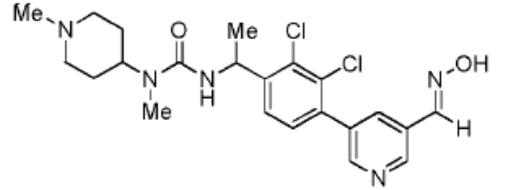
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0614 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0635 |  | metil 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)nicotinato |
| H0636 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0637 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(difluorometil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0638 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(fluorometil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0639 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-metilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0642 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-formilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

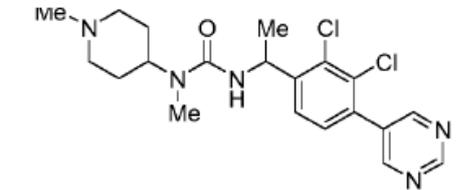
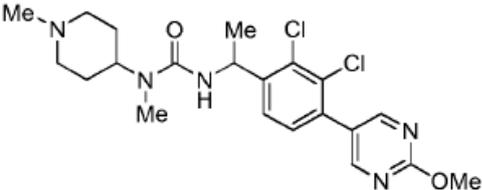
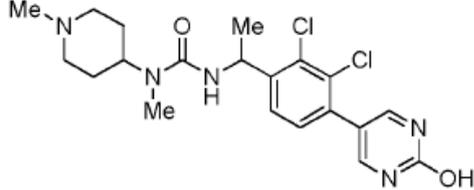
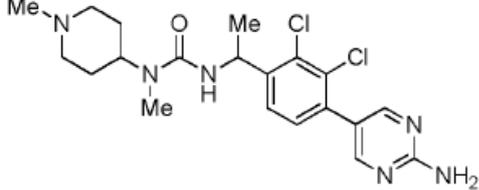
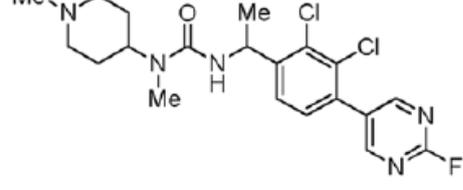
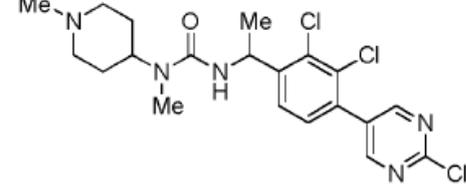
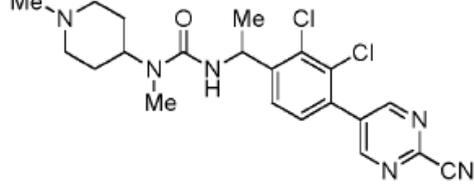
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0704 |  | 3-(1-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0707 |  | 3-(1-(4-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0711 |  | 3-(1-(4-(5-(1H-imidazol-4-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0716 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiazol-5-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0717 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiofen-2-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0718 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(ciclopentil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0719 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

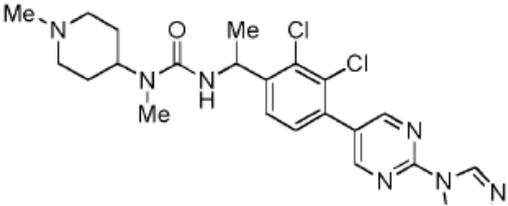
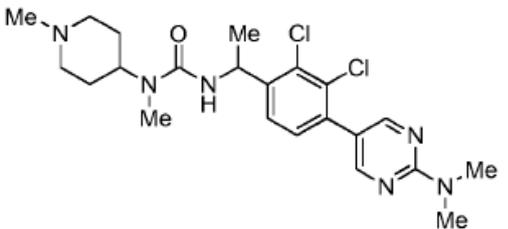
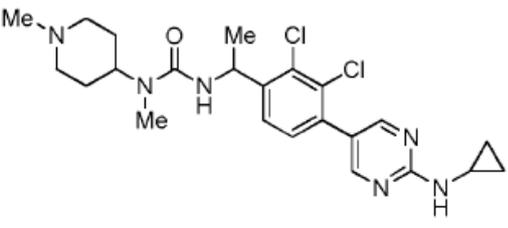
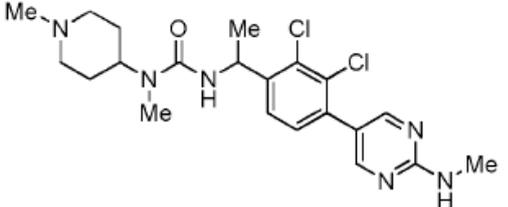
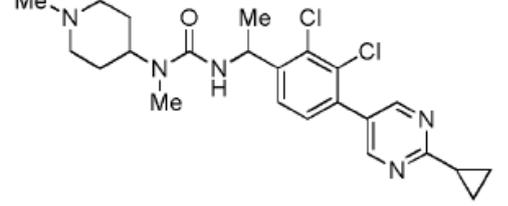
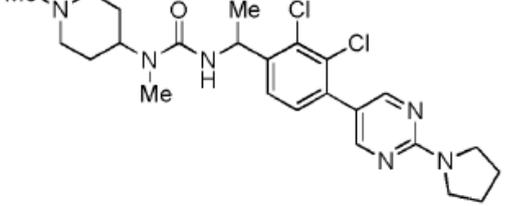
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0715 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-etilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0706 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-vinilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0710 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-etinilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0666 |  | 3-(ciano(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0739 |  | 3-((4-(5-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)(ciano)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0667 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0646 |  | (E)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-((hidroxiimino)metil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

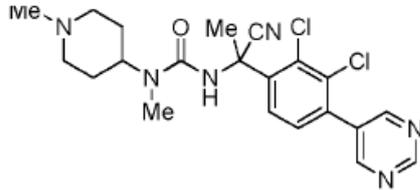
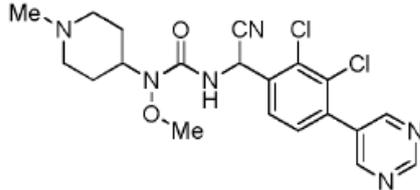
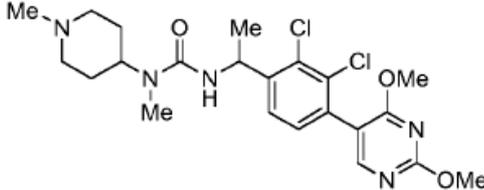
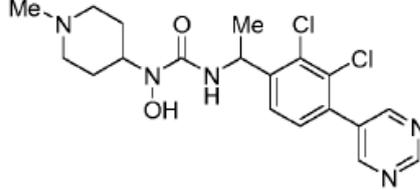
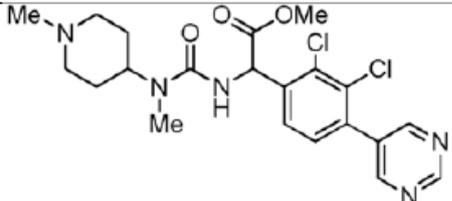
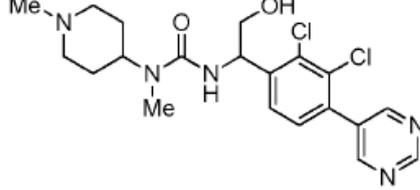
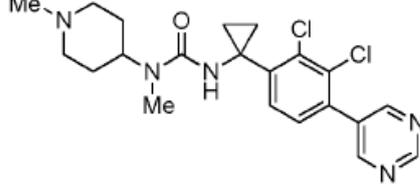
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0516 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0649 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0797 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0798 |  | 3-(1-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0800 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-fluoropirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0801 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-cloropirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0802 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-cianopirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |

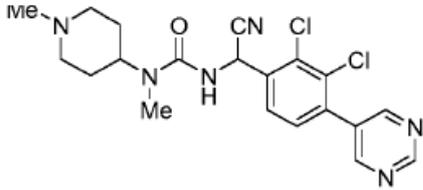
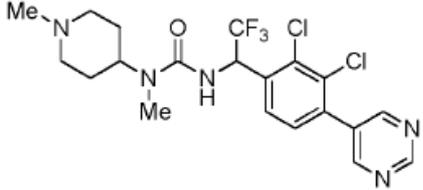
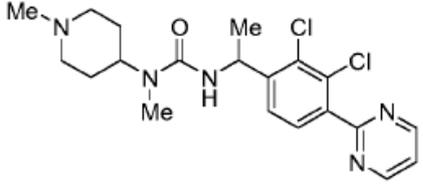
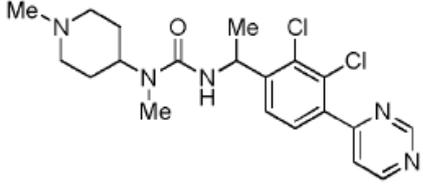
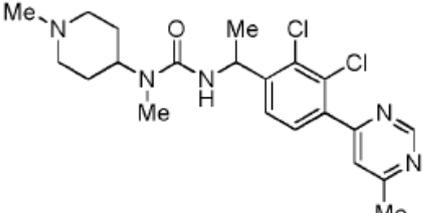
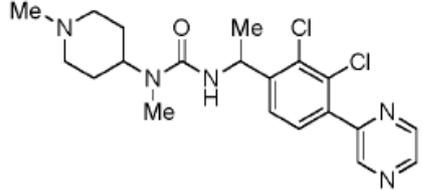
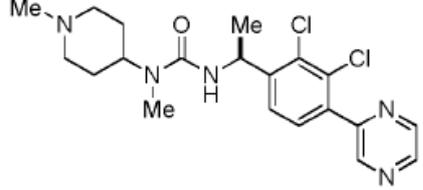
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0803 |  | 3-(1-(4-(2-(1H-imidazol-1-yl)pirimidin-5-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0804 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0805 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0806 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0854 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(ciclopropilpirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0813 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

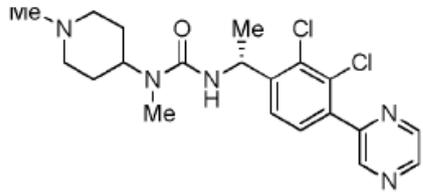
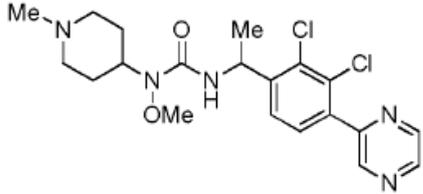
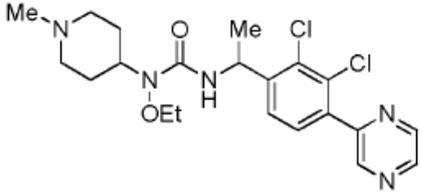
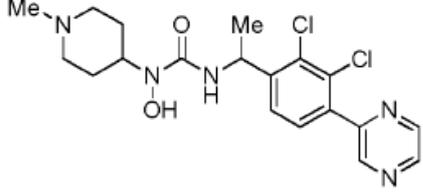
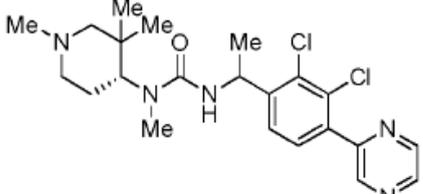
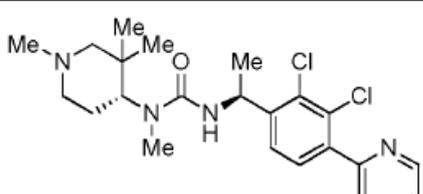
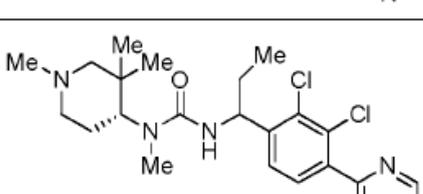
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0703 |  | 3-(1-ciano-1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0709 |  | 3-(ciano(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)metil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0663 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0624 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0662 |  | metil 2-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetate |
| H0670 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2-hidroxietil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0673 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)ciclopropil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

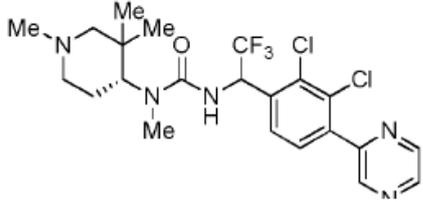
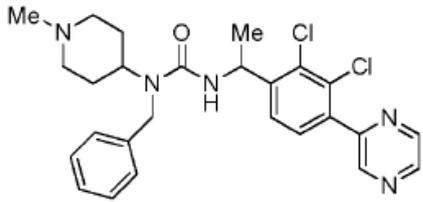
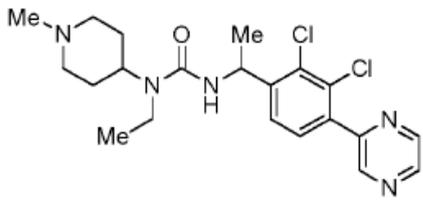
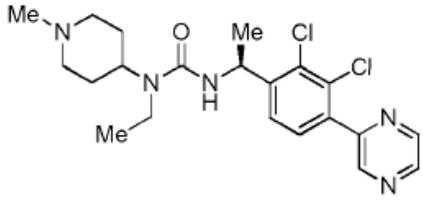
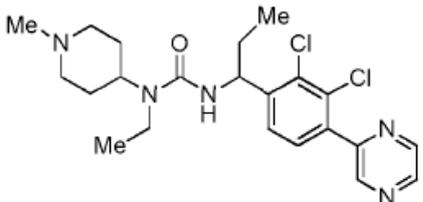
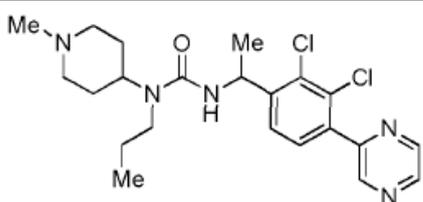
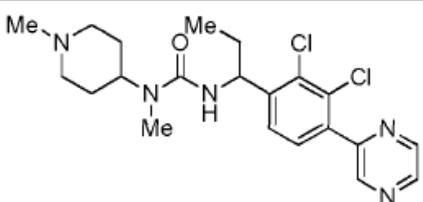
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0631 |  | 3-(3-ciano(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0686 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0619 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0768 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0808 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0700 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0816 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |

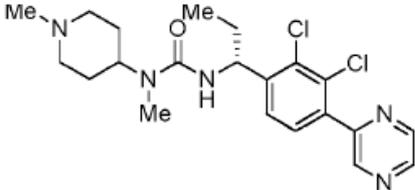
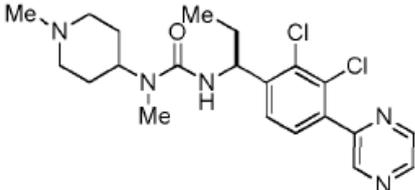
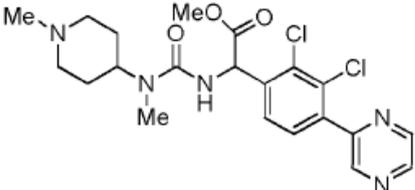
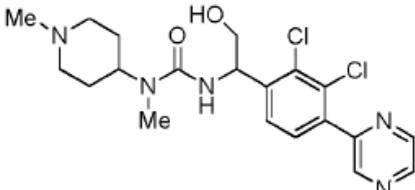
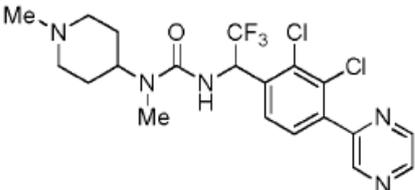
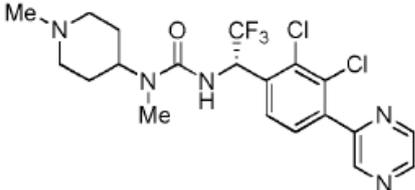
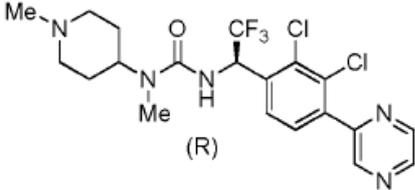
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0817 |  | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0743 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0750 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0756 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0824 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |
| H0890 |  | 3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |
| H0858 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |

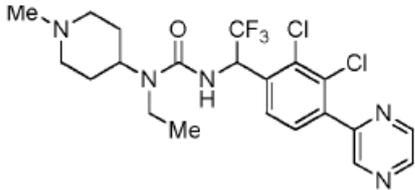
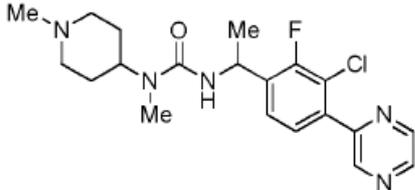
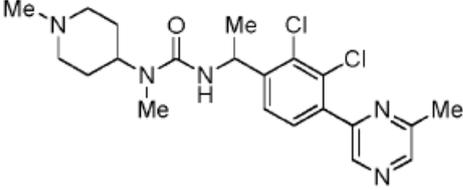
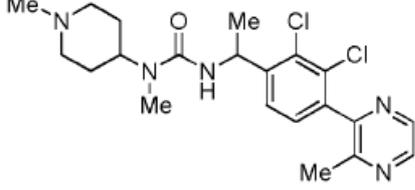
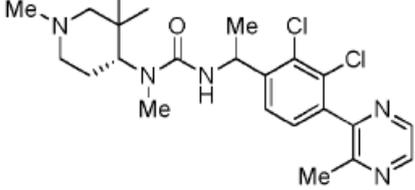
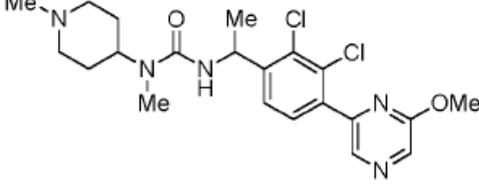
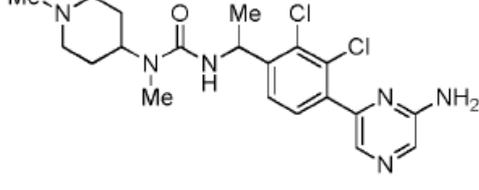
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0865 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |
| H0825 |  | 1-benzil-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0826 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0889 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0896 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0827 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-propilurea |
| H0829 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0859 |  | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea (single enantiomer) |
| H0860 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea (single enantiomer) |
| H0922 |  | metil 2-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetate |
| H0924 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0830 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0899 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0900 |  | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil)-2,2,2-trifluoro-etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

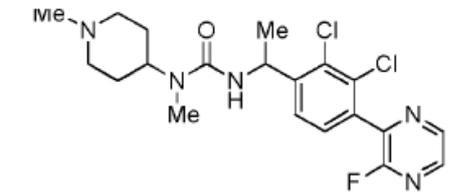
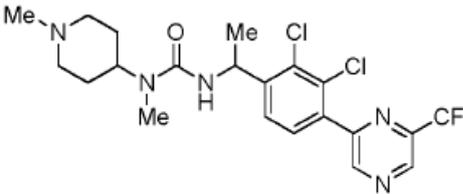
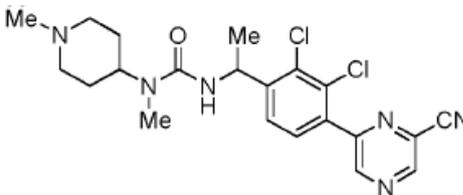
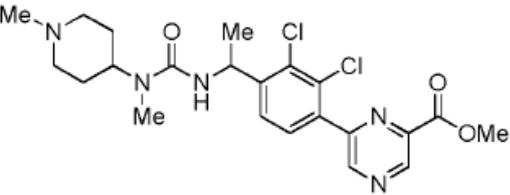
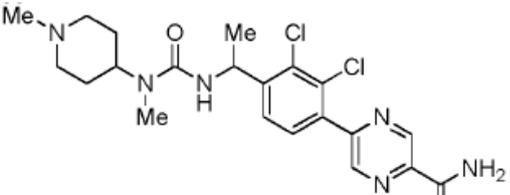
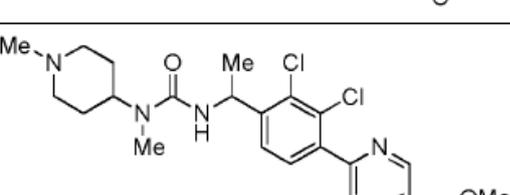
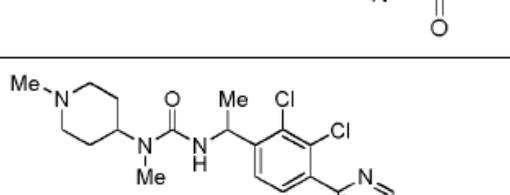
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0909 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0856 |  | 3-(1-(3-cloro-2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0815 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0831 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0843 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |
| H0738 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0780 |  | 3-(1-(4-(6-aminopirazin-2-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

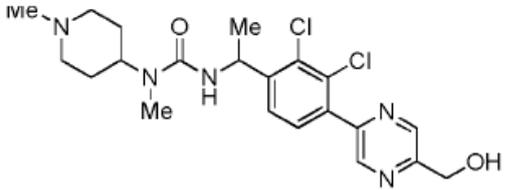
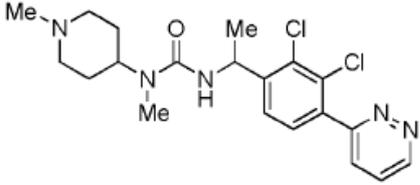
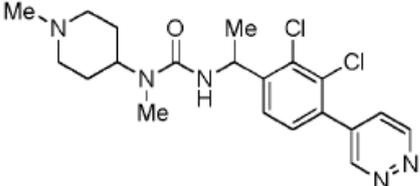
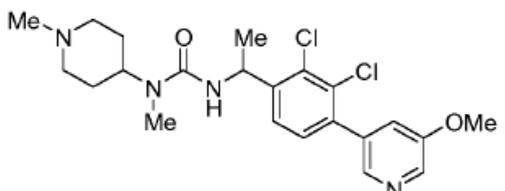
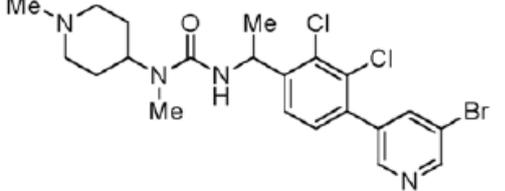
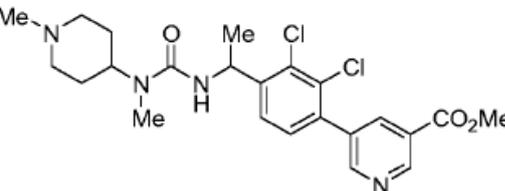
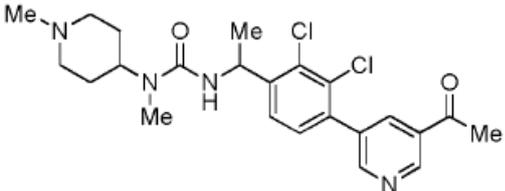
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|--------------------|---|
| H0786 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-(clorometil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0791 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cloropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0795 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0847 | | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0848 | | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0863 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0908 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

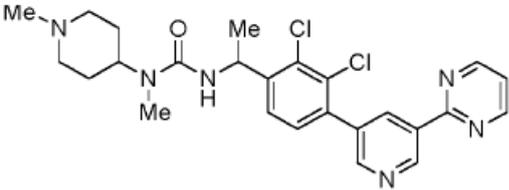
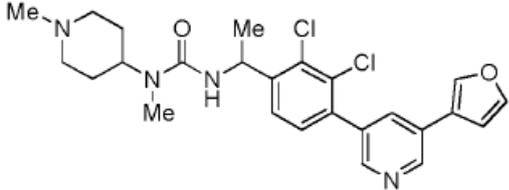
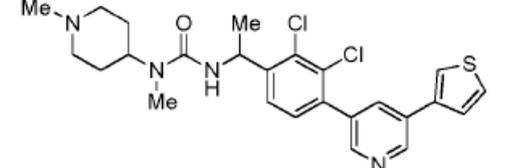
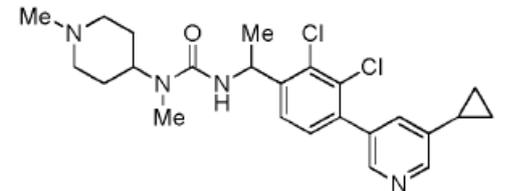
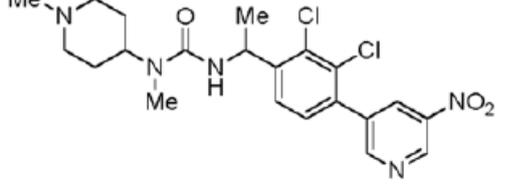
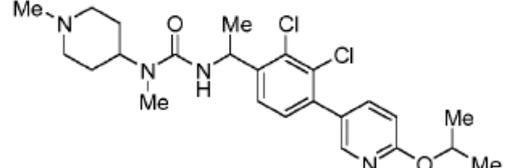
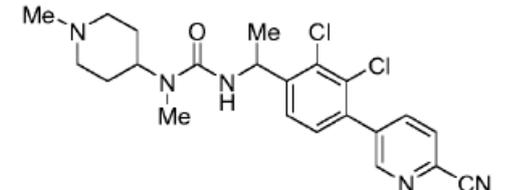
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0840 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0910 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0788 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cianopirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0789 |  | metil 6-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazine-2-carboxilato |
| H0760 |  | 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazine-2-carboxamida |
| H0769 |  | metil 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazine-2-carboxilato |
| H0771 |  | 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)-N,N-dimetilpirazine-2-carboxamida |

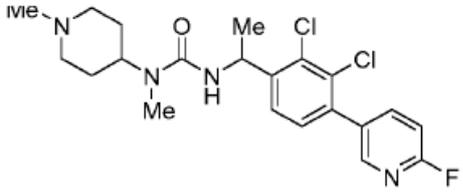
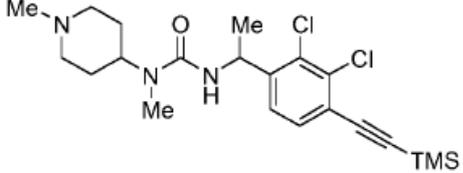
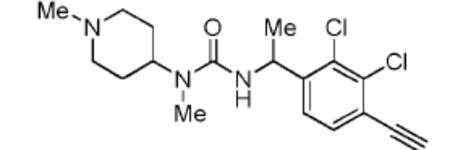
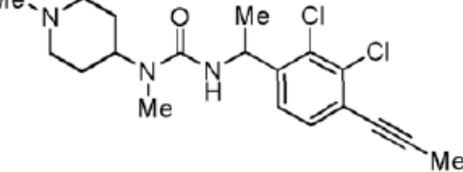
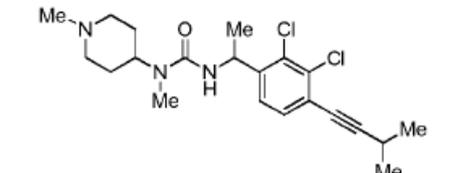
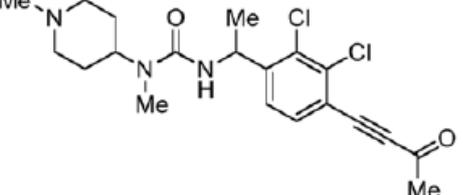
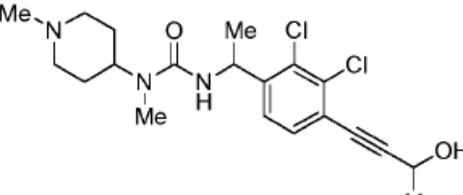
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0770 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(hidroximetil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0729 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridazin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0783 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridazin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0607 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0695 |  | 3-(1-(4-(5-bromopiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0635 |  | metil 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil) nicotinato |
| H0690 |  | 3-(1-(4-(5-acetilpiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

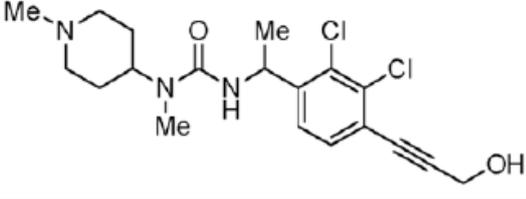
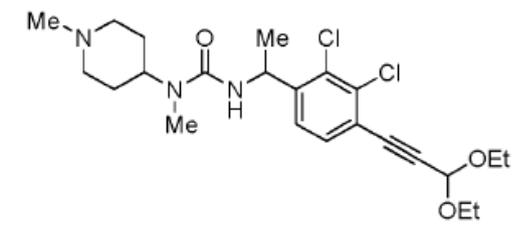
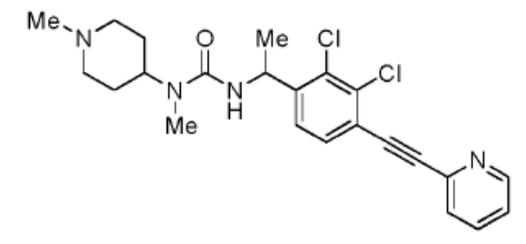
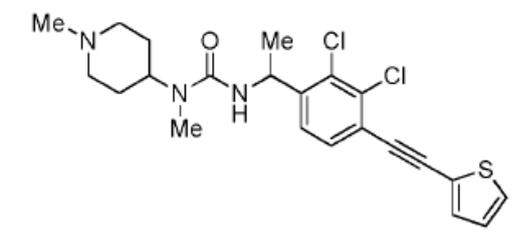
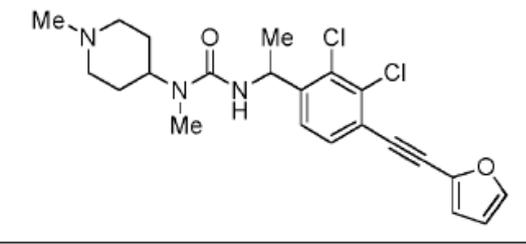
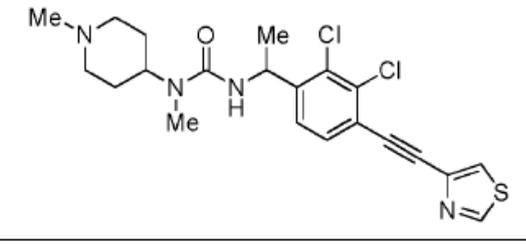
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0735 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0746 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(furan-3-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0747 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiofen-3-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0765 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(ciclopropil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0766 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-nitropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0608 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-isopropoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0616 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0618 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0602 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-((trimetilsilil)etil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0603 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0832 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0852 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilbut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0701 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-oxobut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0733 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxibut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

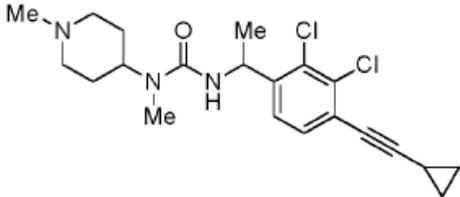
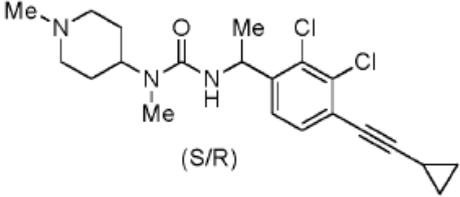
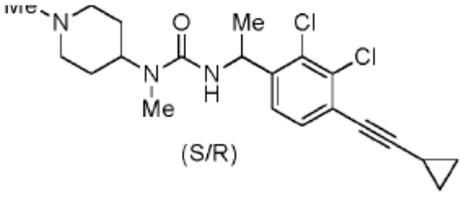
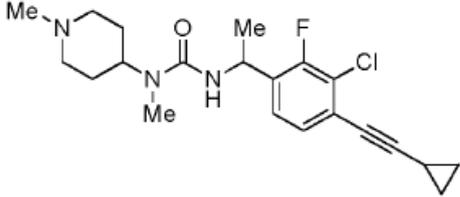
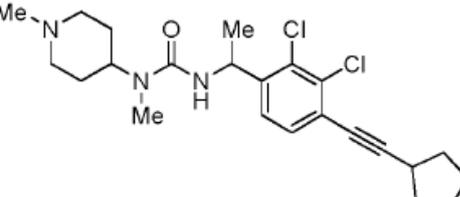
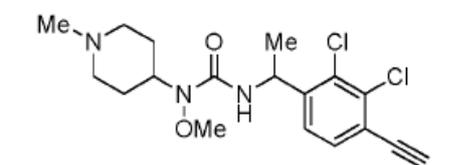
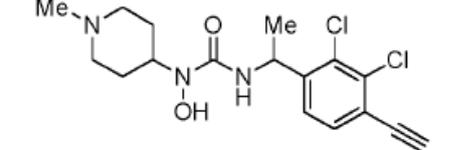
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0755 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0757 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3,3-dietoxiprop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0734 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0737 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0762 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(furan-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0751 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiazol-4-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

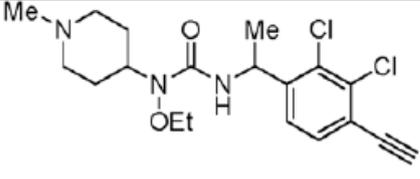
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|--------------------|--|
| H0763 | | 3-(1-(4-((1H-imidazol-4-il)etnil)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0759 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-3-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0785 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-(tiofen-2-il)prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0754 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiazol-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0753 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0609 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(feniletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0764 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0818 |  <p>(S/R)</p> | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (single enantiomer) |
| H0819 |  <p>(S/R)</p> | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (single enantiomer) |
| H0855 |  | 3-(1-(3-cloro-4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0811 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopentiletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0742 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0745 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|------------------------------------|---|--|
| 5 10 10 H0749 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1- etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En varios lugares de la presente especificación, los sustituyentes de los compuestos de la invención se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C₁₋₆" divulgue individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, y alquilo C₆.

20 Para los compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una fracción diferente seleccionada del grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar fracciones diferentes seleccionadas del grupo Markush definido para R.

25 Se aprecia además que ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

30 Como se usa en la presente, el término "alquilo" se entiende que se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

35 Como se usa en la presente, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo y similares.

40 Como se usa en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅, y similares.

Como se usa en la presente, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes OH. Los grupos hidroxialquilo de ejemplo incluyen CH₂OH, C₂CH₄OH, C₃H₆OH y similares.

45 Como se usa en la presente, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceniilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

50 Como se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) así como sistemas de anillos espiro. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcamilo, adamantilo y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de pentano, penteno, hexano y similares. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono que forman el anillo.

60 Como se usa en la presente, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del hidrocarburo cíclico están reemplazados por un heteroátomo como O, S o N. Los grupos heterociclilo puede ser aromáticos (por ejemplo, "heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, "heterocicloalquilo"). Los grupos heterociclilo también pueden corresponder a grupos heteroarilo hidrogenados y parcialmente hidrogenados. Los grupos heterociclilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Los grupos

65

heterociclilo pueden caracterizarse por tener de 3 a 14 o de 3 a 7 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo pueden contener, además de por lo menos un heteroátomo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 13, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono y pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o heteroátomo. En realizaciones adicionales, el heteroátomo puede estar oxidado (por ejemplo, tener un sustituyente oxo) o se puede cuaternizar un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazínico, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobencofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares, así como cualquiera de los grupos enumerados a continuación para "heteroarilo" y "heterocicloalquilo". Heterociclos ejemplares adicionales incluyen

pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 3,6-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tia-diazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínico, quinoxalinilo, quinuclidinilo, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzo-tiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, metilenedioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuran, furanilo, furazanilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, chromanilo, chromenilo, cinnolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínico, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isochromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo e isoxazolilo. Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen azetidínico, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperindínico, piperazínico, pirrolidin-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahidrocarbolin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepan-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzofuro[3,4-b]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzofuro[3,4-b]isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahidro-1H-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo, and 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-ilo, azepan-1-ilo.

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

Como se usa en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados en donde uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo se reemplazan por un heteroátomo como un átomo de O, N o S. Los grupos "heterocicloalquilo" ejemplares incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobencofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, derivados de ftalimidilo, naftalimidilo y benzo de heterociclos como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7 o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces triples.

Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

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

Como se usa aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF.

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

Como se usa en la presente, "aralquilo" se convierte en un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo.

Como se usa en la presente, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo.

Como se usa en la presente, "heterocicilalquilo" se refiere a una fracción alquilo sustituida por un grupo heterocarbociclilo. Los ejemplos de grupos heterocicilalquilo incluyen "heteroarilalquilo" (alquilo sustituido por heteroarilo) y "heterocicloalquilalquilo" (alquilo sustituido por heterocicloalquilo). En algunas realizaciones, los grupos heterocicilalquilo tienen de 3 a 24 átomos de carbono además de por lo menos un heteroátomo que forma el anillo.

Como se usa en la presente, "oxo" se refiere a =O.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). La descripción de un compuesto sin especificar su estereoquímica se pretende que capture mezclas de estereoisómeros así como cada uno de los estereoisómeros individuales englobados dentro del género.

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

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

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas en se encuentran Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

50 *Síntesis*

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios, o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción determinada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, pueden seleccionarse solventes adecuados para un paso de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios

grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Green y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

5 Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse mediante medios espectroscópicos, como espectrometría de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas, o mediante cromatografía, como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

Composiciones farmacéuticas

15 Se proporcionan además composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención y/o tratamiento de una afección médica en un sujeto que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que no es biológicamente o de otra manera indeseable, es decir, el material puede administrarse a un sujeto sin provocar ningún efecto biológico indeseable o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido. El portador puede seleccionarse para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como es bien sabido por un experto en la técnica. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos.

25 Los compuestos divulgados pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento o prevención pretendido. Los compuestos y composiciones activos, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral, ocular, inhalatoria o tópica. En particular, la administración puede ser epicutánea, inhalatoria, enema, conjuntival, gotas oculares, gotas para los oídos, alveolar, nasal, intranasal, vaginal, intravaginal, transvaginal, ocular, intraocular, transocular, enteral, oral, intraoral, transoral, intestinal, rectal, intrarrectal, transrectal, inyección, infusión, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intracardiaca, subcutánea, intraósea, intradérmica, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosa, intramedular, intraocular, intracraneal, transdérmico, transmucoso, transnasal, inhalatorio, intracisternal, epidural, peridural, intravítreo, etc.

35 Los portadores adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (19ª ed.) Ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1995. La administración oral de una forma de dosis sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, grageas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de por lo menos uno de los compuestos o composiciones divulgados. En algunas formas, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulos. En algunas formas, la forma de dosis oral es sublingual como, por ejemplo, una gragea. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmula I se combinan normalmente con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender agentes de tamponamiento o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

45 En algunas formas, la administración oral puede ser en forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

50 En algunas formas, las composiciones divulgadas pueden comprender una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitonealmente, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes, humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. Típicamente, se usa una cantidad apropiada de un portador farmacéuticamente aceptable en la formulación para hacer que la formulación sea isotónica. Los ejemplos del portador farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no están limitados a, solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. Otros excipientes aceptables incluyen, pero no están limitados a, espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, agentes tensioactivos y similares.

60 En algunas formas, las composiciones divulgadas pueden comprender una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, la administración transdérmica, como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles, espráis, pomadas y cremas tópicos.

Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos y las composiciones se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se realizará usando un parche del tipo de depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; ver, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos en las que el compuesto o composición divulgado se disuelve o suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o auditiva puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auditiva incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares como niosomas o liposomas. Un polímero como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropoliscáridos, por ejemplo, goma gelan, puede incorporarse junto con un conservante, como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

También pueden usarse otros materiales portadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas farmacéuticas bien conocidas, como procedimientos eficaces de formulación y administración. Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones y procedimientos de administración eficaces son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se analiza, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos divulgados pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento o prevención de varias afecciones o estados patológicos. La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos pueden administrarse simultánea, concurrente o secuencialmente.

Se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo; y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para modular la actividad del receptor de grelina, por tanto para mejorar la prevención y el tratamiento de enfermedades humanas asociadas al receptor de grelina como obesidad y/o trastornos metabólicos.

Usos médicos

Todos los usos médicos de la invención pueden ponerse en práctica con un compuesto de la invención solo o en combinación con otros agentes.

Los compuestos y composiciones descritos anteriormente son útiles para la inhibición, reducción, prevención y/o tratamiento de enfermedades que están moduladas patofisiológicamente por el receptor de grelina. Por consiguiente, en algunas formas, se divulgan compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en métodos para prevenir y/o tratar enfermedades que están moduladas patofisiológicamente por el receptor de grelina.

Los sujetos adecuados pueden incluir sujetos mamíferos. Los mamíferos incluyen, pero no están limitados a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares, y abarcan mamíferos en el útero. En algunas formas, los humanos son los sujetos. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa de desarrollo.

Las enfermedades moduladas por el receptor de grelina, y potencialmente tratables por los métodos divulgados en la presente, incluyen obesidad, sobrepeso, trastornos alimentarios, diabetes, síndrome metabólico, caquexia resultante de cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, emaciación debido al envejecimiento o SIDA, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia pulmonar obstructiva crónica, enfermedad gastrointestinal, trastorno gástrico o abuso de alcohol o sustancias. Los trastornos metabólicos potencialmente tratables mediante los presentes métodos incluyen diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,

5 dislipidemia, obesidad, envejecimiento, síndrome X, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, ataque cerebral, hipertensión y enfermedad vascular periférica. Los trastornos gástricos potencialmente tratables mediante los presentes métodos incluyen íleo posoperatorio (POI), gastroparesia diabética y disfunción intestinal inducida por opioides. Las enfermedades gastrointestinales potencialmente tratables mediante los métodos actuales incluyen

10 síndrome del intestino irritable, gastritis, enfermedad por reflujo ácido, gastroparesia y dispepsia funcional. El abuso de sustancias potencialmente tratable mediante los métodos actuales incluye el abuso de alcohol y drogas, y dicha droga incluye anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metacualona y opioides.

En algunas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula I es útil en el tratamiento del síndrome de Prader-Willi, un trastorno genético que habitualmente involucra al cromosoma 15. Prader-Willi se caracteriza por

15 obesidad, hipotonía o tono muscular deficiente y retrasos significativos en el desarrollo. en los niños afectados por este trastorno.

En algunas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula I es útil en el tratamiento de un trastorno de sobrealimentación. Un trastorno de sobrealimentación es una compulsión compleja de comer. La alimentación puede ser excesiva (sobrealimentación compulsiva); puede incluir una alimentación normal interrumpida con episodios de purga; o puede incluir ciclos de hiperfagia y purgas. El trastorno de sobrealimentación más frecuente es la bulimia nerviosa. Otro trastorno de la sobrealimentación que se está extendiendo amplia y rápidamente es la sobrealimentación compulsiva, también denominado trastorno por hiperfagia compulsiva (BED).

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se usa en el tratamiento de BED.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es útil en el tratamiento de estreñimiento y dismotilidad gástrica inducidos por Parkinson. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es útil en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV).

25 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es útil en el tratamiento de la inflamación, el dolor agudo y crónico y el mareo por movimiento.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es útil en el tratamiento del abuso de drogas y alcohol. En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I es un modulador del receptor de grelina. En algunos otros métodos, el compuesto de Fórmula I es un agonista del receptor de grelina. En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I es un antagonista del receptor de grelina. En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por una o más rutas seleccionadas del grupo que consiste de administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral,

35 gotas para los ojos, parenteral y tópica. En algunos otros métodos, la administración se logra administrando una forma oral del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I pueden variar desde aproximadamente 0,01 microgramos por kg ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de peso corporal por día hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 10 mg/Kg/día, o de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 5 mg/kg/día.

Definición de términos

50 1. Un, uno, el

Como se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un portador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales portadores, y similares.

55 2. Abreviaturas

Pueden usarse abreviaturas, que son bien conocidas por un experto en la técnica (por ejemplo, "h" o "hr" para hora u horas, "g" o "gm" para gramo(s), "ml" para mililitros y "rt" para temperatura ambiente, "nm" para nanómetros, "M" para molar y abreviaturas similares).

60 3. Aproximadamente

El término "aproximadamente", cuando se usa para modificar la cantidad de un ingrediente en una composición, concentraciones, volúmenes, temperatura de proceso, tiempo de proceso, rendimientos, caudales, presiones y valores similares, e intervalos de los mismos, se emplea para describir las realizaciones de la

divulgación, se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede producirse, por ejemplo, a través de procedimientos típicos de medición y manipulación usados para elaborar compuestos, composiciones, concentrados o formulaciones de uso; por error inadvertido en estos procedimientos; por diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los materiales de partida o ingredientes usados para llevar a cabo los métodos; y consideraciones similares. El término "aproximadamente" también abarca cantidades que difieren debido al envejecimiento de una composición o formulación con una concentración o mezcla inicial particular, y cantidades que difieren debido al mezclado o procesamiento de una composición o formulación con una concentración o mezcla inicial particular. Si están modificadas por el término "aproximadamente", las reivindicaciones adjuntas a la presente incluyen equivalentes a estas cantidades.

4. Comprender

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, la palabra "comprender" y variaciones de la palabra, como "que comprende" y "comprende", significa "que incluye pero no se limita a" y no se pretende que excluya, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o pasos.

5. Agonista del receptor de grelina

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

6. Antagonista del receptor de grelina

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

7. Fisiopatológicamente mediado por el receptor de grelina

Algo está "mediado fisiopatológicamente por el receptor de grelina" si el receptor de grelina está implicado en los cambios funcionales en el cuerpo asociados con o resultantes de una enfermedad o lesión.

8. Obesidad

La obesidad es una afección médica en la que se ha acumulado un exceso de grasa corporal en la medida en que puede tener un efecto adverso sobre la salud, llevando a una reducción de la esperanza de vida y/o un aumento de los problemas de salud. El tratamiento de la obesidad incluye inducir la pérdida de peso, reducir el peso corporal, reducir la ingesta de alimentos, reducir el apetito, aumentar la tasa metabólica, reducir la ingesta de grasas, reducir el ansia de carbohidratos; o inducir la saciedad. Los trastornos relacionados con la obesidad de la presente están asociados con, provocados por, o son resultado de la obesidad. Ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen comer en exceso, hiperfagia compulsiva, y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, mama, próstata y colon, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, colestasis, cálculos biliares, cardiopatía, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, muerte súbita, ataque cerebral, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos con deficiencia de GH, estatura baja variante normal, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestran una actividad metabólica reducida o una disminución del gasto energético en reposo como porcentaje de la masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Ejemplos adicionales de trastornos relacionados con la obesidad son el síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, como infertilidad, hipogonadismo en hombres e hirsutismo en mujeres, trastornos de la motilidad gastrointestinal, como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios como síndrome de obesidad-hipoventilación (síndrome de Pickwickian), trastornos cardiovasculares, inflamación como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, enfermedad de la vesícula biliar, gota y cáncer de riñón, adicción a la nicotina, adicción a sustancias y alcoholismo. Las composiciones de la presente invención también son útiles para reducir el riesgo de resultados secundarios de la obesidad, como la reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

9. Trastorno metabólico

Un trastorno metabólico es un trastorno del metabolismo, como diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, envejecimiento, síndrome X, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, ataque cerebral, hipertensión y enfermedad vascular periférica.

10. Insuficiencia cardíaca congestiva

La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) es una afección en la que la función del corazón como bomba para suministrar sangre rica en oxígeno al cuerpo es inadecuada para satisfacer las necesidades del cuerpo. La insuficiencia cardíaca congestiva puede estar provocada por enfermedades que debilitan el músculo cardíaco, o enfermedades que provocan rigidez de los músculos cardíacos, o enfermedades que aumentan la demanda de oxígeno por el tejido corporal más allá de la capacidad del corazón para suministrarlo. Muchas enfermedades pueden afectar a la acción de bombeo de los ventrículos. Por ejemplo, los músculos de los ventrículos pueden verse debilitados por ataques cardíacos o infecciones (miocarditis). La capacidad de bombeo disminuida de los ventrículos debido al debilitamiento de los músculos se denomina disfunción sistólica. Después de cada contracción ventricular (sístole), los músculos del ventrículo necesitan relajarse para permitir que la sangre de las aurículas llene los ventrículos. Esta relajación de los ventrículos se llama diástole. Enfermedades como la hemocromatosis o la amiloidosis pueden provocar rigidez del músculo cardíaco y afectar a la capacidad de los ventrículos para relajarse y llenarse; esto se conoce como disfunción diastólica. La causa más común de esto es la presión arterial alta de larga duración que produce un corazón engrosado (hipertrofiado). Además, en algunos pacientes, aunque la acción de bombeo y la capacidad de llenado del corazón pueden ser normales, la demanda de oxígeno anormalmente alta por parte de los tejidos del cuerpo (por ejemplo, con hipertiroidismo) puede dificultar que el corazón suministre un flujo sanguíneo adecuado (llamado insuficiencia cardíaca de gasto elevado). En algunos pacientes, pueden estar presentes uno o más de estos factores para provocar insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca congestiva puede afectar a muchos órganos del cuerpo. Por ejemplo, es posible que los músculos del corazón debilitados no puedan suministrar suficiente sangre a los riñones, que luego comienzan a perder su capacidad normal de excretar sal (sodio) y agua. Esta función renal disminuida puede hacer que el cuerpo retenga más líquido. Los pulmones pueden congestionarse con líquido (edema pulmonar) y la capacidad de la persona para hacer ejercicio disminuye. El líquido también puede acumularse en el hígado, afectando de este modo a su capacidad para eliminar las toxinas del cuerpo y producir proteínas esenciales. Los intestinos pueden volverse menos eficientes para absorber nutrientes y medicinas. Con el tiempo, la insuficiencia cardíaca congestiva que no se trata y que empeora afectará prácticamente a todos los órganos del cuerpo.

11. Acción de agonismo

La acción del agonismo se refiere a la unión de una molécula a un receptor que lleva a la activación del receptor, desencadenando por tanto una respuesta celular similar a la respuesta celular para el agonista conocido para el receptor.

12. Acción de antagonismo

La acción del antagonismo se refiere a la unión de una molécula a un receptor que lleva a la inhibición del receptor.

13. Modular

Modular, o formas del mismo, significa aumentar, disminuir o mantener una actividad celular mediada a través de un objetivo celular. Se entiende que en cualquier sitio que se use una de estas palabras, también se divulga que podría aumentarse el 1%, 5%, 10%, 20%, 50%, 100%, 500% o 1000% de un control, o podría disminuirse el 1%, 5%, 10%, 20%, 50% o 100% de un control.

14. Opcional

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.

15. O

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

16. Publicaciones

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones.

17. Sujeto

Como se usa en todas partes, por "sujeto" se entiende un individuo. Por tanto, el "sujeto" puede incluir, por ejemplo, animales domesticados como gatos, perros, etc., ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.) mamíferos, mamíferos no humanos, primates, primates no humanos, roedores, aves, reptiles, anfibios, peces y cualquier otro animal. El sujeto puede ser un mamífero como un primate o un humano. El sujeto también puede ser un no humano.

18. Tratar

5 Por "tratar" o "tratamiento" se entiende la gestión médica de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, afección patológica o trastorno. Estos términos incluyen tratamiento activo, es decir, tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y también incluye tratamiento causal, es decir, tratamiento dirigido a eliminar la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociados. Estos términos pueden significar que los síntomas de la enfermedad subyacente se reducen y/o que se reducen una o más de las causas o mecanismos celulares, fisiológicos o bioquímicos subyacentes que provocan los síntomas. Se entiende que reducido, como se usa en este contexto, significa relativo al estado de la enfermedad, incluyendo el estado molecular de la enfermedad, no solo el estado fisiológico de la enfermedad. En ciertas situaciones, un tratamiento puede causar daños inadvertidamente. Además, estos términos incluyen tratamiento paliativo, es decir, tratamiento diseñado para aliviar los síntomas en lugar de curar la enfermedad, afección patológica o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento empleado para suplementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. Estos términos significan tanto un tratamiento que tiene un propósito curativo o paliativo como un tratamiento que tiene un propósito preventivo. El tratamiento puede realizarse de forma aguda o crónica. Se entiende que el tratamiento puede significar una reducción de uno o más síntomas o características en por lo menos un 5% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,9%, 99,99%, 100%, con respecto a un control. En el contexto de estos términos, prevenir se refiere a la capacidad de un compuesto o composición (como los compuestos y composiciones divulgados) para prevenir una enfermedad identificada en la presente en pacientes a los que se les ha diagnosticado que tiene la enfermedad o que están en riesgo de desarrollar dicha enfermedad. En este contexto, prevenir incluye retrasar la aparición de la enfermedad con respecto a un control. Estos términos no requieren que el tratamiento sea efectivo para producir ninguno de los resultados pretendidos. Basta con que se pretendan los resultados.

19. Terapéuticamente eficaz

30 El término "terapéuticamente eficaz" significa que la cantidad de la composición usada es suficiente para tratar a un sujeto como se define en la presente.

20. Toxicidad

35 La toxicidad es el grado en que una sustancia, molécula, es capaz de dañar algo, como una célula, un tejido, un órgano o un organismo completo, que ha estado expuesto a la sustancia o molécula. Por ejemplo, el hígado, o las células del hígado, los hepatocitos, pueden resultar dañados por ciertas sustancias. Los métodos de la presente invención son preferiblemente no tóxicos.

40 La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos.

EJEMPLOS**Ejemplo 1**

45 **Síntesis de producto intermedio 1k**

A una mezcla de compuesto **1f** (18,0 g, 89,2 mmol) y hielo (360 g) en HCl concentrado (180 ml) se le añadió una solución de NaNO₂ (9,2 g, 133,7 mmol) en agua (20 ml) gota a gota durante un período de 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de KI (74,0 g, 446 mmol) en agua (360 ml) durante 45 min a 0° C. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc: PE=1:40) para proporcionar **1g** (23,9 g, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.6 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 2.62 (s, 3H).

10 Paso 6:

A una solución de **1g** (23,9 g, 76,1 mmol) en MeOH (100 ml)/THF (100 ml) se le añadió lentamente NaBH₄ (2,9 g, 76,1 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc: PE=1:10) para proporcionar **1h** (22,4 g, rendimiento del 93%) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.81 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 5.23 (q, 1H), 2.17 (br, 1H), 1.47 (d, 3H).

20 Paso 7:

A una mezcla de **1h** (22,4 g, 70,9 mmol), ftalimida (12,5 g, 85,0 mmol) y PPh₃ (22,3 g, 85,0 mmol) en THF seco (450 ml) se añadió DIAD (21,5 g, 106,3 mmol) a temperatura ambiente bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc: PE=1:15) para proporcionar **1i** (18,5 g, rendimiento del 58%) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.78-7.84 (m, 3H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.41-7.43 (d, 1H), 5.76-5.81 (q, 1H), 1.84 (d, 3H).

25 Paso 8

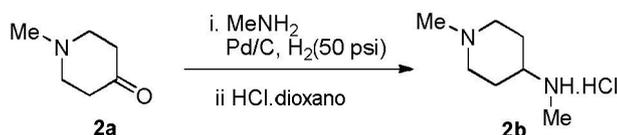
Se calentó a reflujo una solución de **1i** (7,2 g, 16,2 mmol) e hidrato de hidrazina (98%, 4,0 g, 80,9 mmol) en MeOH (150 ml) durante 2 h, luego se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar **1j** (3,8 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.81 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.55 (q, 1H), 1.36-1.38 (d, 3H). LC-MS: 316 [M+1]⁺.

30 Paso 9:

A una solución de **1j** (41,0 g, 0,13 mol) en metil terc-butil éter (750 ml) se le añadió lentamente una solución de ácido D-mandélico (7,8 g, 0,052 mol) en metil terc-butil éter (110 ml) a 45° C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, luego se enfrió y se filtró. El sólido blanco obtenido se repartió entre una solución de NaOH al 5% (300 ml) y metil terc-butil éter (300 ml). Las bi-fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con metil terc-butil éter (300 ml). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el **Producto intermedio 1k** (12 g, rendimiento del 58,5%) como un sólido blanco (ee%=98,0%, Chiralpak AD-H, 5 μm, 4,6*250 mm, fase móvil: Hex: EtOH: DEA=80: 20: 0,2), tiempo de retención=6,408 min).

35 Ejemplo 2

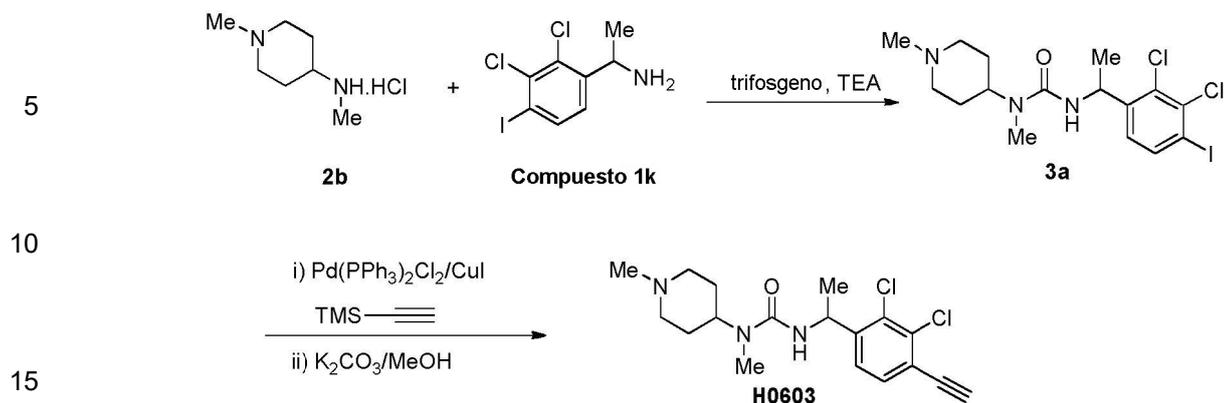
40 Síntesis del compuesto 2b



Se calentó a 60° una suspensión de N-metil-4-piperidona **2a** (13,3 g, 58,6 mmol), NH₂Me (30% en MeOH, 100 ml) y Pd/C (0,66 g) en MeOH (200 ml) a 60° C bajo atmósfera de H₂ (50 psi) durante la noche, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en HCl en dioxano (3N, 100 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml) para proporcionar **2b** (7,7 g, 54% de rendimiento) como un polvo blanco. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ=9.50 (br, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.15-3.16 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.22-2.28 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), LC-MS: 129 [M+1]⁺.

45 Ejemplo 3

65 Síntesis del compuesto H0603

**Paso 1:**

20 A una solución de **1k** (1,83 g, 5,8 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) se le añadió TEA (5,6 ml, 40,6 mmol) y trifosgeno (1,29 g, 4,4 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó durante 20 min, luego se añadió **2b** (1,14 g, 6,97 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 30 min, luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y una solución de NaHCO_3 saturada (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de EtOAc (1 ml) y éter de petróleo (20 ml) para proporcionar el compuesto **3a** (2,31 g, rendimiento del 85%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=7.74$ (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19-5.21 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 2H), 2.72-2.84 (m, 8H), 2.20-2.27 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). LC-MS: 470 $[\text{M}+1]^+$.

25

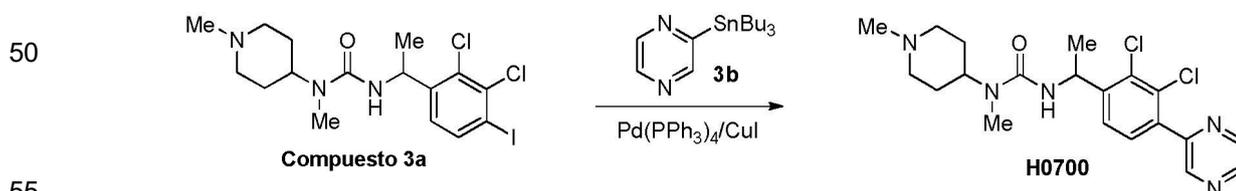
30

Paso 2:

35 Una mezcla de **3a** (3 g, 6,38 mmol), trimetilsililacetileno (3,1 g, 31,9 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (210 mg, 0,3 mmol) y CuI (85 mg, 0,45 mmol) en TEA (60 ml) se calentó a 80°C bajo N_2 durante la noche, luego se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol:diclorometano 1:30, NH_4OH al 1%) para proporcionar 2,4 g de sólido amarillo claro que se disolvió en una suspensión de K_2CO_3 (0,75 g, 5,45 mmol) en MeOH (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **H0603** (1,9 g, rendimiento del 82%) como un polvo blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=7.43$ (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.86-2.91 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). LC-MS: 368 $[\text{M}+1]^+$.

40

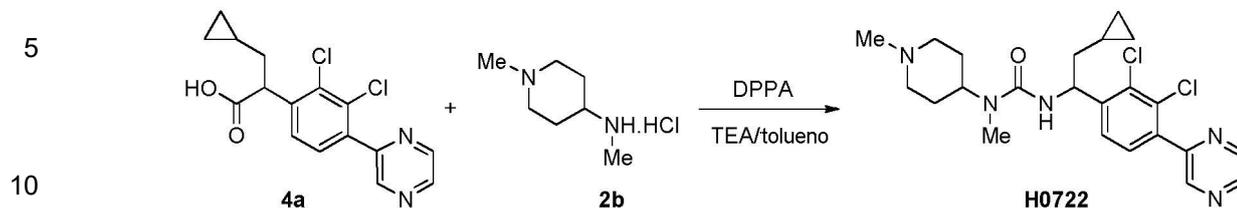
45

Ejemplo 4**Síntesis del compuesto H0700**

60 Una mezcla de **3a** (3,0 g, 6,38 mmol), **3b** (3,54 g, 9,57 mmol), CuI (243 mg, 1,27 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,47 g, 1,27 mmol) en 1,2-dimetoxietano (60 ml) se calentó a 100°C bajo N_2 durante la noche, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: CH_2Cl_2 1:30, NH_4OH al 1%) para proporcionar **H0700** (1,3 g, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8.90$ (d, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.13-4.14 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.51 (d, 3H). LC-MS: 422 $[\text{M}+1]^+$.

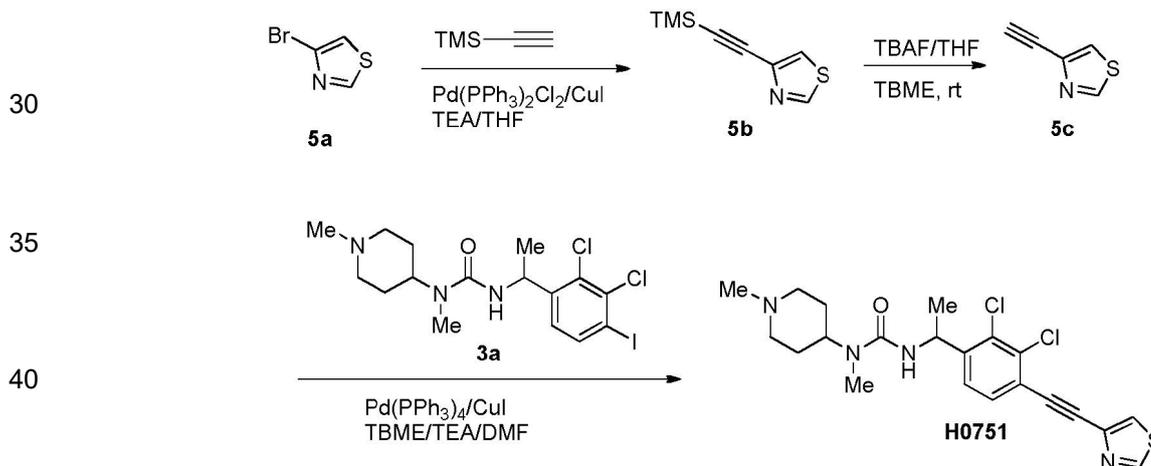
65

Ejemplo 5

Síntesis del compuesto H0722

15 Una mezcla de compuesto **4a** (1,39 g, 4,08 mmol), **2b** (1,0 g, 6,1 mmol), DPPA (1,23 g, 4,5 mmol) y TEA (3 ml) en tolueno seco (100 ml) se calentó a reflujo durante la noche, luego se enfrió y concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y una solución de Na_2CO_3 saturada (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH_4OH al 1%) para proporcionar **H0722** (1,03 g, rendimiento del 55%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =8.89 (d, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.15-4.17 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 6H), 0.68-0.70 (m, 1H), 0.50-0.54 (m, 2H), 0.14-0.15 (m, 2H) LC-MS: 462 $[\text{M}+1]^+$.

20

Ejemplo 6**Síntesis del compuesto H0751****Paso 1:**

45 La mezcla de **5a** (5 g, 30,5 mmol), trimetilsililacetileno (3,6 g, 36,6 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (210 mg, 0,3 mmol) y CuI (85 mg, 0,45 mmol) en TEA (150 ml) se calentó a 80°C durante 3 h bajo N_2 , luego se enfrió, se diluyó con Et_2O (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:15) para proporcionar **5b** (4,3 g, rendimiento del 79%) como un aceite amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =8.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 0.26 (s, 9H)

50

Paso 2:

55 A una solución del compuesto **5b** (4,1 g, 22,5 mmol) en TBME (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió BU_4NF (1 M en THF) (22,5 ml, 22,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se inactivó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró para producir el compuesto bruto **7c** en TBME (80 ml) que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

60

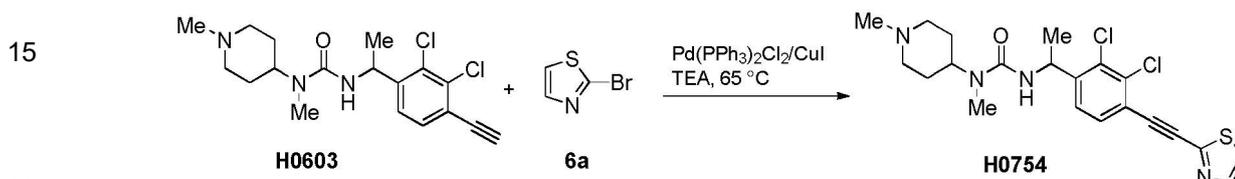
Paso 3:

65 Se añadió una solución del compuesto bruto **5c** en TBME a una mezcla de **3a** (3 g, 6,3 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

(660 mg, 0,95 mmol), Cul (180 mg, 0,95 mmol) en DMF (50 ml) y TEA (10 ml). La mezcla se calentó a 110° C bajo N₂ durante la noche en un tubo sellado, luego se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH al 1%) para proporcionar **H0751** (1,18 g, rendimiento del 40%) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22-5.26 (m, 1H), 4.73-4.74 (d, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 2.81 (br, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.41 (d, 3H). LC-MS: 451 [M+1]⁺.

10 Ejemplo 7

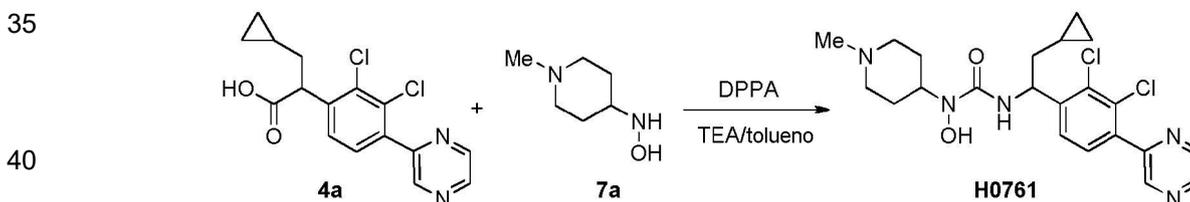
Síntesis del compuesto H0754



25 Una mezcla de **H0603** (2,2 g, 6 mmol), **6a** (2,97 g, 18 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,66 g, 0,9 mmol) y Cul (264 mg, 1,38 mmol) en TEA (50 ml) se calentó a 65°C bajo N₂ durante la noche, luego se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH al 1%) para proporcionar **H0754** (990 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ=7.91 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.47-4.60 (m, 1H), 3.40-3.62 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.76-2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 1.51 (d, 3H). LC-MS: 451 [M+1]⁺.

30 Ejemplo 8

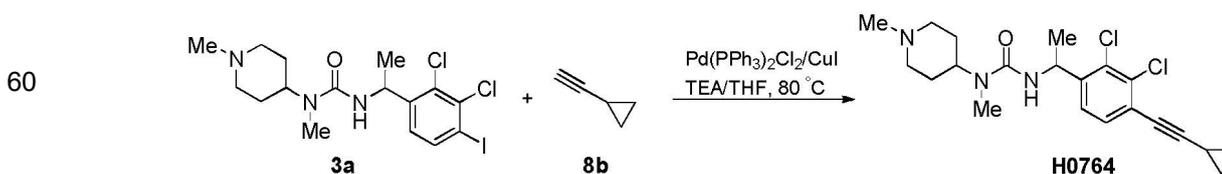
Síntesis del compuesto H0761



45 Se agitó una mezcla de compuesto **4a** (2,3 g, 6,78 mmol), DPPA (1,86 g, 6,78 mmol) y TEA (10,2 ml) en tolueno seco (200 ml) a 110° C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el compuesto **7a** (1,75 g, 13,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y una solución de Na₂CO₃ saturada (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH al 1%) para proporcionar **H0761** (1,4 g, 48,3% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=10.11 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93-2.13 (m, 4H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.55-1.58 (d, 1H), 0.65-0.70 (m, 1H), 0.46-0.50 (m, 2H), 0.11-0.14 (m, 2H). LC-MS: 464 [M+1]⁺.

55 Ejemplo 9

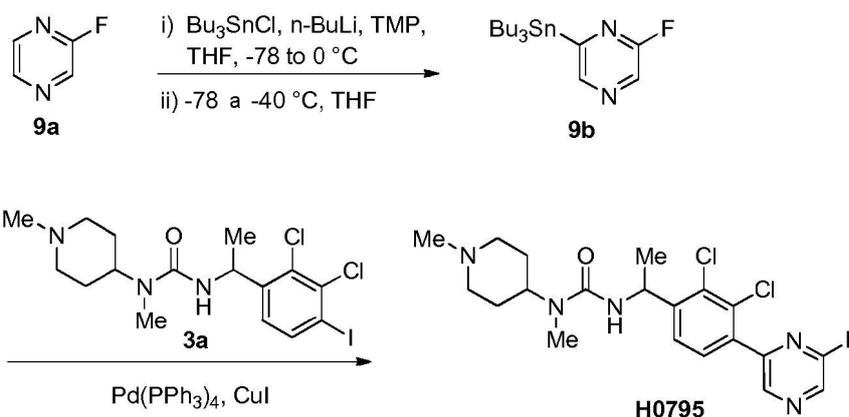
Síntesis del compuesto H0764



A una solución de **3a** (2,0 g, 4,26 mmol) y **8b** (1,4 g, 21,2 mmol) en THF seco (10 ml) y TEA (1,8 g, 17 mmol) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (597 mg, 0,85 mmol) y CuI (220 mg, 1,16 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se calentó a 80° C durante la noche en un tubo sellado, luego se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (50 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre anhidro Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol: diclorometano 1:30, NH₄OH al 1%) para proporcionar **H0764** (990 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.27 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.24-5.29 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 2.74-2.88 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.40-1.73 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 0.70-0.90 (m, 4H). LC-MS: 408 [M+1]⁺.

Ejemplo 10

Síntesis del compuesto H0795



Paso 1:

A una solución 2,5 M de n-butil-litio (40 ml, 0,1 mol) en THF anhidro (250 ml) enfriada a -78° C bajo protección de N₂ se añadió **TMP** (2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 15 g, 0,106 mol) gota a gota durante un período de 20 minutos. La mezcla se calentó a 0° C reemplazando el baño de hielo seco/acetona con un baño de hielo y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -78° C y se añadió una solución de **9a** (3 g, 0,03 mol) y cloruro de tributilestaño (10 g, 0,03 mol) en 50 ml de THF seco durante 10 min. La mezcla se agitó a -78° C durante 6 h, luego se calentó a -40° C reemplazando el baño de hielo seco/acetona por un baño de hielo seco/acetonitrilo. Se añadió una solución de HCl al 35%, etanol y THF (1:4:5). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ 4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc: éter de petróleo=1:15) para proporcionar **9b** (3,4 g, rendimiento del 29%) como un aceite amarillo claro. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ=8.41 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 1.8-0.53 (m, 27H).

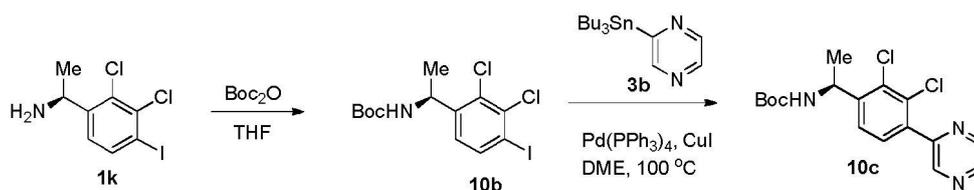
Paso 2:

A una solución de **3a** (2,0 g, 4,4 mmol) y **9b** (3,4 g, 9,35 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (800 mg, 0,69 mmol) y CuI (40 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. Después, la mezcla se calentó a 90° C durante la noche, luego se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: CH₂Cl₂, 1:30, NH₄OH al 1%) para proporcionar el compuesto **H0795** (1,0 g, rendimiento del 51%) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.83 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.47-4.60 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10-2.17 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H), 1.51 (d, 3H). LC-MS: 440 [M+1]⁺.

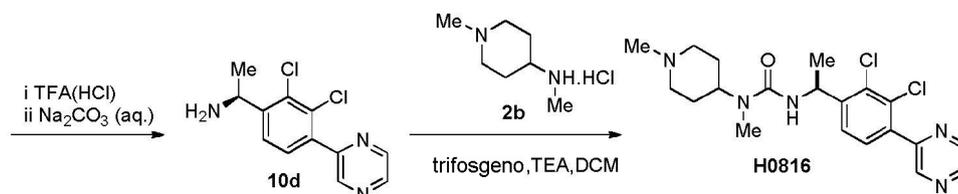
Ejemplo 11

Síntesis de H0816

5



10



15

Paso 1:

20

A una solución de **1k** (12,0 g, 38,1 mmol), solución saturada de NaHCO_3 (120 ml) en THF (480 ml), se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16,6 g, 76,2 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a r.t. durante la noche. Se añadieron a la mezcla acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EA: PE=1:5) para proporcionar **10b** (15,4 g, rendimiento del 97,5%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.27 (s, 12H).

25

Paso 2:

30

A una solución de **10b** (5,0 g, 12,0 mmol) y **3b** (5,3 g, 14,4 mmol) en 1,2-dimetoxietano (150 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,39 g, 2,4 mmol), CuI (228 mg, 2,4 mmol) y LiCl (50,4 mg, 2,1 mmol) a r.t. bajo N_2 . Después, la mezcla se calentó a 105°C durante la noche, luego se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml) a la mezcla anterior que luego se filtró. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EA: PE=1:10) para proporcionar el compuesto **10c** (3,47 g, 78,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ =8.93 (d, 1H), 8.69-8.70 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 1.45 (s, 12H).

35

Paso 3:

40

A una solución de **10c** (3,47 g, 9,5 mmol) en DCM (100 ml) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota TFA (35 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (100 ml) al residuo anterior y se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota solución de Na_2CO_3 saturada a la mezcla anterior a 0°C hasta pH=8. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: DCM=1:100) para proporcionar **10d** (1,7 g, rendimiento del 68,0%) como un sólido amarillo. LC-MS: 268 $[\text{M}+1]^+$.

45

Paso 4:

50

A una solución de **10d** (1,7 g, 6,4 mmol) y TEA (17 ml) en DCM (340 ml), se le añadió trifosgeno (1,42 g, 4,8 mmol) en porciones a 0°C . Después, la solución se calentó a r.t. y se agitó durante 0,5 h. Se añadió **2b** (1,57 g, 9,6 mmol) a la mezcla anterior a r.t.. Después, la mezcla se agitó durante otras 0,5 horas y finalmente se evaporó a presión reducida. Se añadió EtOAc (150 ml) al residuo y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: DCM=1:10) para proporcionar **H0816** (2,04 g, rendimiento del 75,8%) como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =8.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). LC-MS: 422 $[\text{M}+1]^+$.

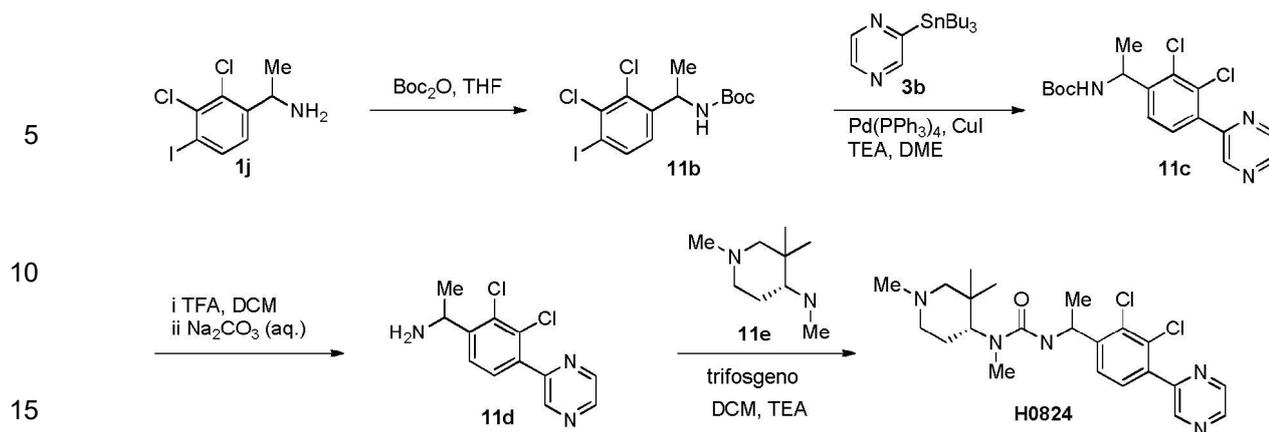
55

Ejemplo 12

60

Síntesis de H0824

65

**Paso 1:**

20 A una solución de **1j** (2 g, 6,36 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,75 g, 12,72 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (5 ml) a 0°C . Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y finalmente se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo (40 ml) para proporcionar **11b** (1,86 g, rendimiento del 70%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=7.76$ (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.96-5.06 (m, 2H), 1.41-1.43 (m, 12H). LC-MS: 416 $[\text{M}+1]^+$.

25

Paso 2:

30 A una solución de **1b** (1,8 g, 4,5 mmol) y **3b** (2,4 g, 6,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (160 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (780 mg, 0,67 mmol) y CuI (90 mg, 0,45 mmol) a temperatura ambiente bajo la protección de N_2 . Luego, la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Posteriormente se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo 1:10) para proporcionar **11c** (1,2 g, rendimiento del 73%) como un sólido blanco. LC-MS: 368 $[\text{M}+1]^+$.

35

Paso 3:

40 A una solución de **11c** (600 mg, 1,63 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre solución de NaHCO_3 acuosa saturada (15 ml) y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **11d** (350 mg, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8.92$ (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.67-4.69 (m, 1H), 1.43 (d, 3H). LC-MS: 268 $[\text{M}+1]^+$.

45

Paso 4:

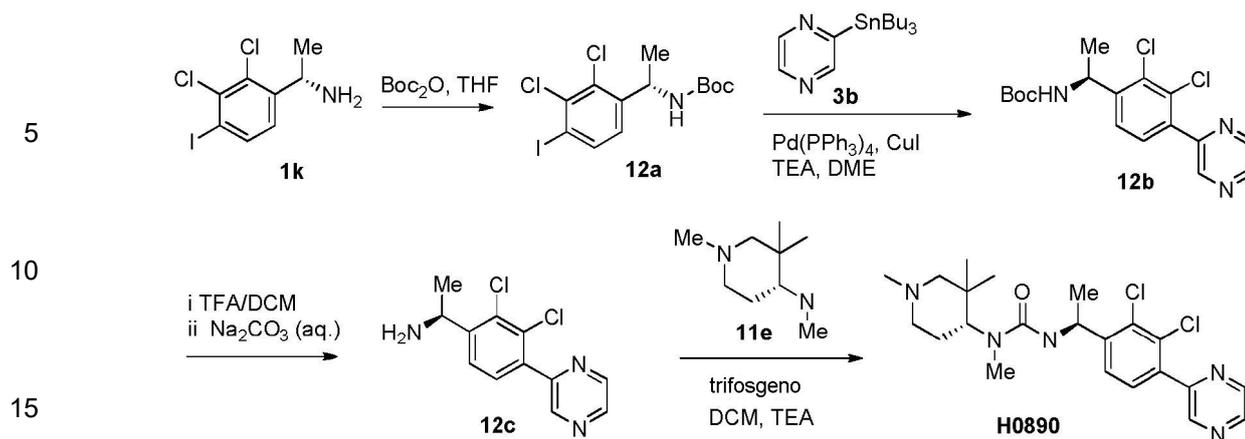
50 A una solución del compuesto **11d** (60 mg, 0,225 mmol) y TEA (0,5 ml) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifosgeno (46 mg, 0,158 mmol) a 0°C . Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de **11e** (53 mg, 0,337 mmol). Luego se agitó durante otros 30 min, se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH_4OH al 1%) para proporcionar **H0824** (60 mg, rendimiento del 57%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8.84$ (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.86 (d, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.23 (d, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.76 (d, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.40 (d, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-MS: 450 $[\text{M}+1]^+$.

55

Ejemplo 13**Síntesis de H0890 (enantiómero de H0824)**

60

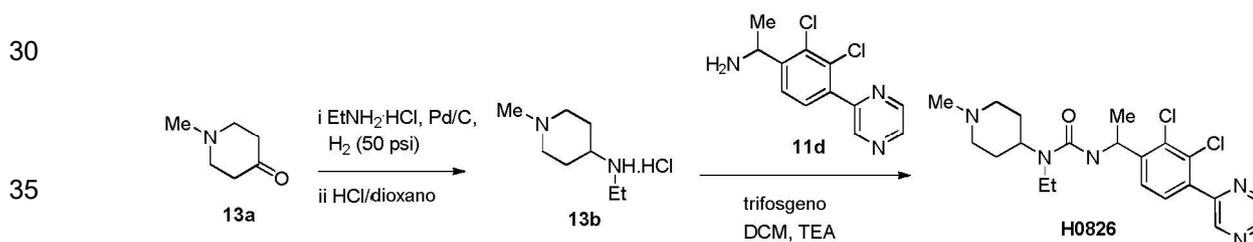
65



20 **Paso 1-4:** El compuesto **H0890** se sintetizó de una manera similar a **H0824** (rendimiento total 31% a partir de **1k**). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8.91$ (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 5.30-5.34 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.95 (d, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.40 (d, 3H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.84 (d, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.47 (d, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). LC-MS: 450 $[\text{M}+1]$

25 Ejemplo 14

Síntesis de H0826



40 Paso 1:

45 Se calentó una mezcla de **13a** (3 g, 26,5 mmol), $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (11,2 g, 132,7 mmol), TEA (5 ml) y Pd/C (300 mg) en MeOH (50 ml) a 60°C bajo H_2 (50 psi) durante la noche, luego se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en HCl/dioxano (4 N, 100 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 ml) para proporcionar **13b** (4,1 g, 87% de rendimiento) como un polvo blanco. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta=9.12$ (br, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.04 (q, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.22-2.28 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), LC-MS: 129 $[\text{M}+1]^+$.

50 Paso 2:

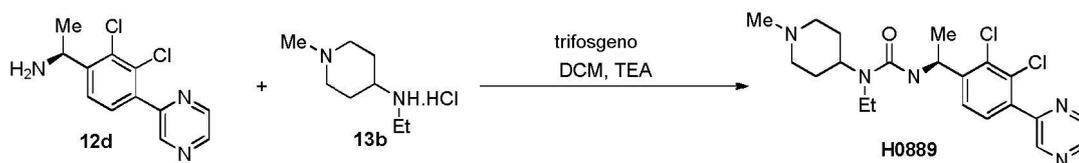
55 A una solución de **11d** (60 mg, 0,225 mmol) y TEA (0,5 ml) en diclorometano (5 ml) se le añadió trifosgeno (46 mg, 0,158 mmol) a 0°C . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de **13b** (60 mg, 0,337 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente, luego se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH_4OH al 1%) para proporcionar **H0826** (44 mg, 45% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8.89$ (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.55-1.73 (m, 4H), 1.53 (d, 3H), 1.24 (t, 3H). LC-MS: 436 $[\text{M}+1]^+$.

60 Ejemplo 15

Síntesis de H0889 (enantiómero de H0826)

65

5



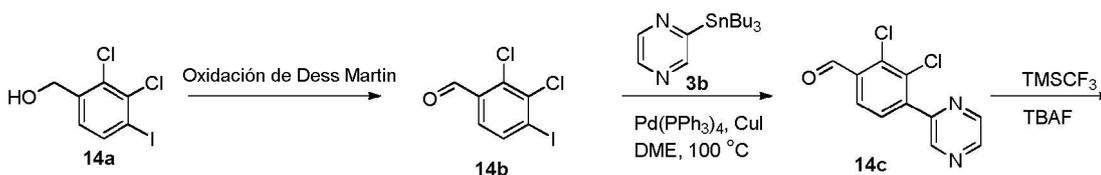
10

La síntesis de **H0889** (49 mg, 30% de rendimiento) es similar a la de **H0826**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8.90$ (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.54-1.73 (m, 4H), 1.52 (d, 3H), 1.23 (t, 3H). LC-MS: 436 $[\text{M}+1]^+$.

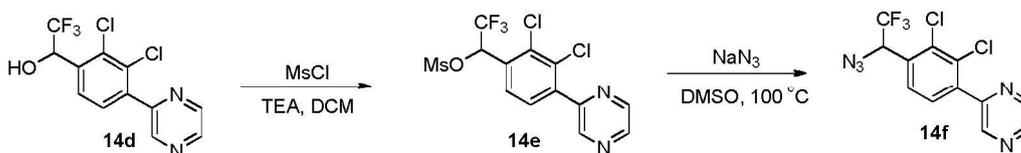
Ejemplo 16

15 Síntesis de H0830

20

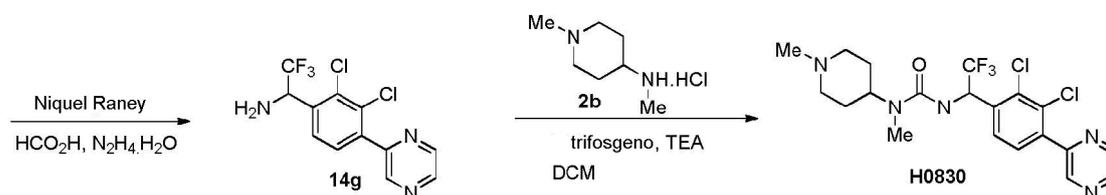


25



30

35



40 Paso 1:

A una solución de **14a** (3,1 g, 7,88 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (5,0 g, 11,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:15) para proporcionar **14b** (3,05 g, rendimiento del 99%) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=10.40$ (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.52 (d, 1H).

45

Paso 2:

A una solución de **14b** (1,5 g, 3,8 mmol) y **3b** (2,12 g, 5,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (40 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (887 mg, 0,76 mmol) y CuI (147 mg, 0,76 mmol) a temperatura ambiente bajo la protección de N_2 . La mezcla se calentó a 90°C durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:10) para proporcionar **14c** (826 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=10.55$ (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.64 (d, 1H). LC-MS: 253 $[\text{M}+1]^+$.

55

Paso 3:

A una solución de **14c** (980 mg, 3,5 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (1,1 g, 7,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió lentamente TBAF (solución 1 M en THF, 5,8 ml, 5,8 mmol) a 0°C . Después de que la mezcla se hubo agitado a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:5) para proporcionar **14d** (640 mg, rendimiento del 52%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8.92$ (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 3.68 (br, 1H). LC-MS: 323

65

[M+1]⁺.

Paso 4:

5 A una solución de **14d** (750 mg, 2,33 mmol) y TEA (709 mg, 7,02 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (320 mg, 2,8 mmol) a 0° C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se diluyó con diclorometano (50 ml). La mezcla se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar **14e** bruto (910 mg, rendimiento del 97%) como un aceite incoloro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.96 (d, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.54 (q, 1H), 3.15 (s, 3H).

Paso 5:

15 A una solución del compuesto **14e** (910 mg, 2,27 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió NaN₃ (296 mg, 4,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100° C durante la noche, luego se enfrió y se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1: 5, v:v) para proporcionar **14f** (340 mg, 44% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.89 (d, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.02 (q, 1H). LC-MS: 348 [M+1]⁺.

Paso 6:

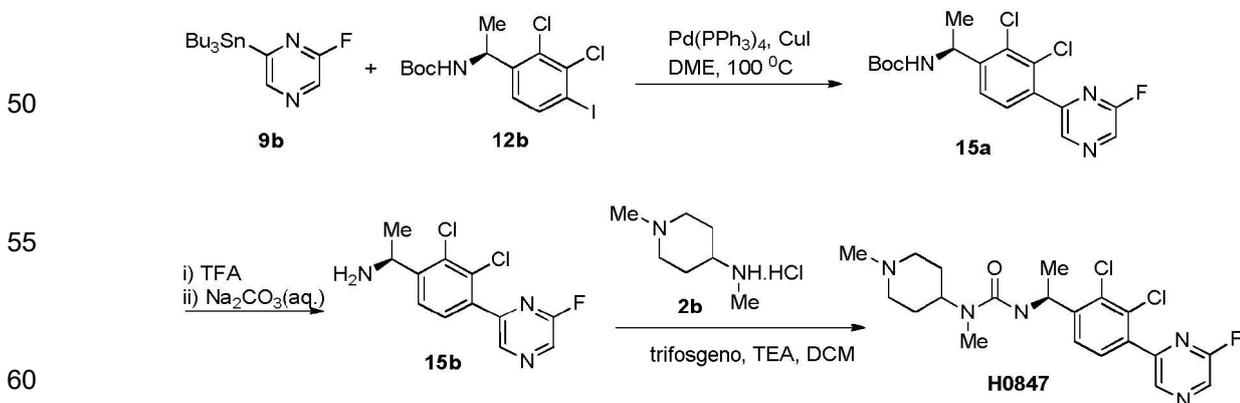
25 A una solución de **14f** (34,7 mg, 0,1 mmol), HCOOH (46 mg, 1,0 mmol) y N₂H₄·H₂O (50 mg, 1,0 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió níquel Raney (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar **14g** (30 mg, rendimiento del 93%) como un aceite incoloro. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.92 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.17 (q, 1H), 1.86 (br, 2H). LC-MS: 322 [M+1]⁺.

Paso 7:

35 A una solución de **14g** (24 mg, 0,07 mmol), **2b** (14,7 mg, 0,09 mmol) y TEA (0,5 ml) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifosgeno (46 mg, 0,158 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 35° C bajo la protección de N₂ durante 2 h, luego se diluyó con diclorometano (10 ml). La mezcla se lavó con una solución de Na₂CO₃ acuosa saturada (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH₄OH al 1%) para proporcionar **H0830** (10 mg, rendimiento del 28%) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.85 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.22-6.26 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 5H), 1.61-1.66 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 2H). LC-MS: 476 [M+1]⁺.

Ejemplo 17

Síntesis de H0847



Paso 1:

65 A una solución de **12b** (10,4 g, 25 mmol) y **9b** (19,4 g, 50 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,2 l) se le añadió

Pd(PPh₃)₄ (4,54 g, 3,92 mmol) y CuI (227 mg, 1,19 mmol) a r.t. bajo N₂. La mezcla se calentó a 90° C durante la noche, luego se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (800 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (600 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc: petróleo, 1:3) para proporcionar el compuesto **15a** bruto (10,3 g, rendimiento de alrededor del 100%) como un sólido amarillo. LC-MS: 386 [M+1]⁺.

Paso 2:

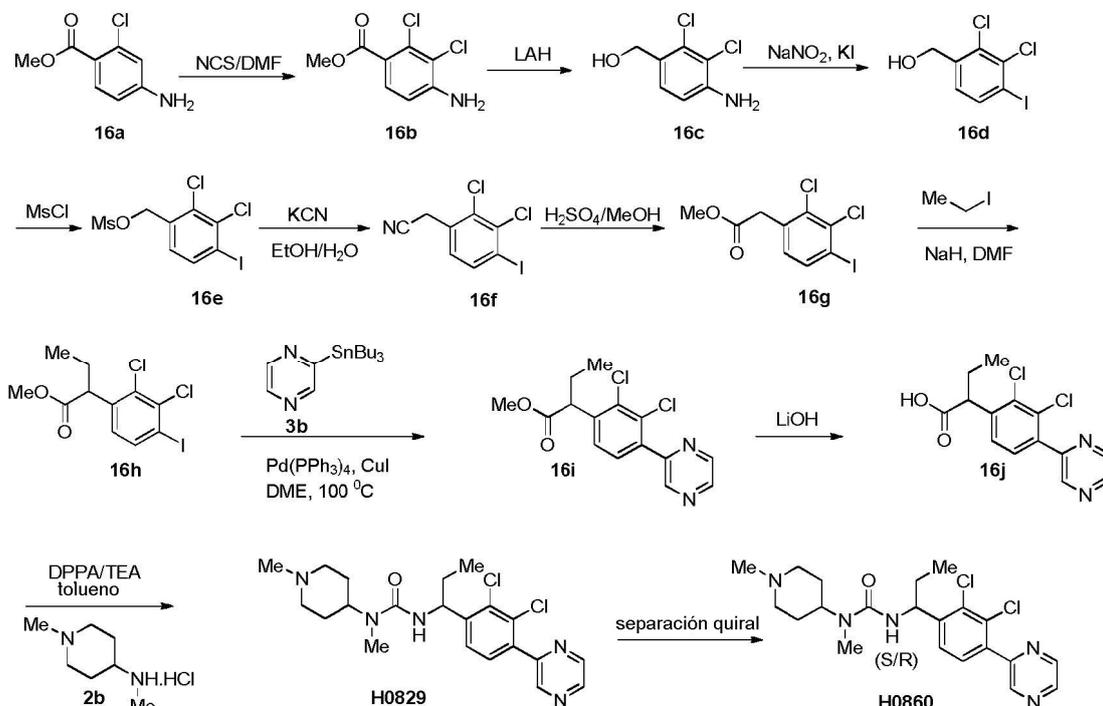
A una solución de **15a** (10,3 g, 26 mmol) en DCM (500 ml) enfriada a 0° C se le añadió gota a gota TFA (100 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 3 h, luego se basificó con una solución saturada de Na₂CO₃ (400 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: CH₂Cl₂: NH₄OH, 1:20:0,01) para proporcionar **15b** (4,1 g, rendimiento del 57%) como un sólido rojo. LC-MS: 440 [M+1]⁺.

Paso 3:

A una solución de **15b** (2,0 g, 7,1 mmol) y TEA (80 ml) en CH₂Cl₂ (220 ml) se le añadió trifosgeno (1,52 g, 5,1 mmol) en porciones a 0° C. Una vez completada la adición, la solución se agitó durante 45 min. Luego, se añadió **2b** (2,7 g, 7,1 mmol) a la solución anterior. La solución resultante se agitó durante 2 h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice: CH₂Cl₂: CH₃OH=10/1) para proporcionar **H0847** (2,0 g, rendimiento del 65%) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.77 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.41 (d, 3H). LC-MS: 440 [M+1]⁺. ee %=98.5%. (Chiralpak, 5 μm, 4.6*250 mm, Fase:Hex:EtOH:DEA=90:10:0.2), tiempo de retención=12.829 min).

Ejemplo 18

Síntesis de H0829 y H0860



Paso 1:

A una solución de **16a** (100 g, 0,54 mol) en DMF (1400 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (73 g, 0,54 mol) lentamente a 0° C. La mezcla resultante se calentó a 40° C durante 12 h, luego se vertió en agua (1600 ml). El precipitado se recogió por filtración, se disolvió en acetato de etilo (1000 ml) y se lavó con salmuera (1000 ml). La evaporación del solvente dio el residuo que se recristalizó en etanol para dar **16b** bruto (80 g) y se usó directamente

en el paso siguiente.

Paso 2:

5 A una solución bien agitada de **16b** (80 g, 0,365 mol) en THF seco (4 l) se le añadió LiAlH₄ (27,6 g, 0,73 mol) lentamente a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 2 h. Luego se añadió lentamente agua con hielo (600 ml) a 0° C y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar **16c** (39 g, rendimiento total del 56% en dos pasos) como un sólido amarillo claro. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.15 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.12 (br, 2H), 2.03 (br, 1H) LC-MS: 192 [M+1]⁺.

10

Paso 3:

15 A una mezcla de **16c** (39 g, 0,2 mol) y hielo (450 g) en HCl concentrado (200 ml) se le añadió una solución de NaNO₂ (21,2 g, 0,3 mol) en agua (30 ml) gota a gota a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 min, luego se añadió gota a gota una solución de KI (169,4 g, 1,02 mol) en agua (400 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 40 min, luego se añadió acetato de etilo (1000 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (500 ml), solución de NaHSO₃ (500 ml) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EA: PE=1:15) para proporcionar **16d** (50 g, rendimiento: 81%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.81 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.75 (d, 2H), 2.02 (br, 1H).

20

Paso 4:

25 A una mezcla de **16d** (50 g, 166 mmol) y TEA (50 g, 497,0 mmol) en CH₂Cl₂ (900 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (22,8 g, 199,0 mmol) gota a gota a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante otros 90 min, luego se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con salmuera (600 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar **16e** bruto (59 g) que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

30

Paso 5:

35 A una solución de **16e** bruto (59 g, 160 mmol) en EtOH (1200 ml) se le añadió una solución de NaCN (11,4 g, 230,0 mmol) en H₂O (250 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche, luego se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para producir **16f** bruto (40 g) como un sólido marrón que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

30

35

Paso 6:

40 A una solución de **16f** (40 g, 129 mmol) en MeOH (360 ml) se le añadió H₂SO₄ concentrado (114 ml) gota a gota a 0° C. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, luego se enfrió y se concentró. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (50 ml) al residuo a 0° C y la mezcla se ajustó a pH=9-10 con la adición de polvo de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EA: PE=1:20) a 16 g (22 g, rendimiento: 70,5%) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.75 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

40

45

Paso 7:

50 A una solución de **16g** (22 g, 32 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió lentamente NaH (60%, 2,8 g, 2,2 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a r.t. durante 30 min y luego se añadió EtI (10 g, 64 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante otras 1,5 h, luego se vertió en agua con hielo (600 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:50) para proporcionar **16h** (20 g, rendimiento del 84%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7.76 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).

50

55

Paso 8:

60 A una solución de **16h** (22 g, 53,7 mmol) y **3b** (25,9 g, 69,9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (660 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (15,5 g, 13,4 mmol), LiCl (0,46 g, 13,4 mmol) y CuI (2,06 g, 10,8 mmol) a r.t. bajo la protección de N₂. Luego, la mezcla se calentó a 105° C durante la noche, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, acetato de etilo: éter de petróleo=1:8) para proporcionar **16i** (12 mg, rendimiento del 69%) como un sólido amarillo.

60

65

Paso 9:

La mezcla de **16i** (12 g, 37,0 mmol) y LiOH·H₂O (9,3 g, 22,2 mmol) en MeOH (480 ml) y H₂O (120 ml) se agitó a r.t. durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1N a pH=2 y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar **16j** (10,8 g, rendimiento del 94%) como un sólido blanco. LC-MS: 310 [M-1]⁻.

Paso 10:

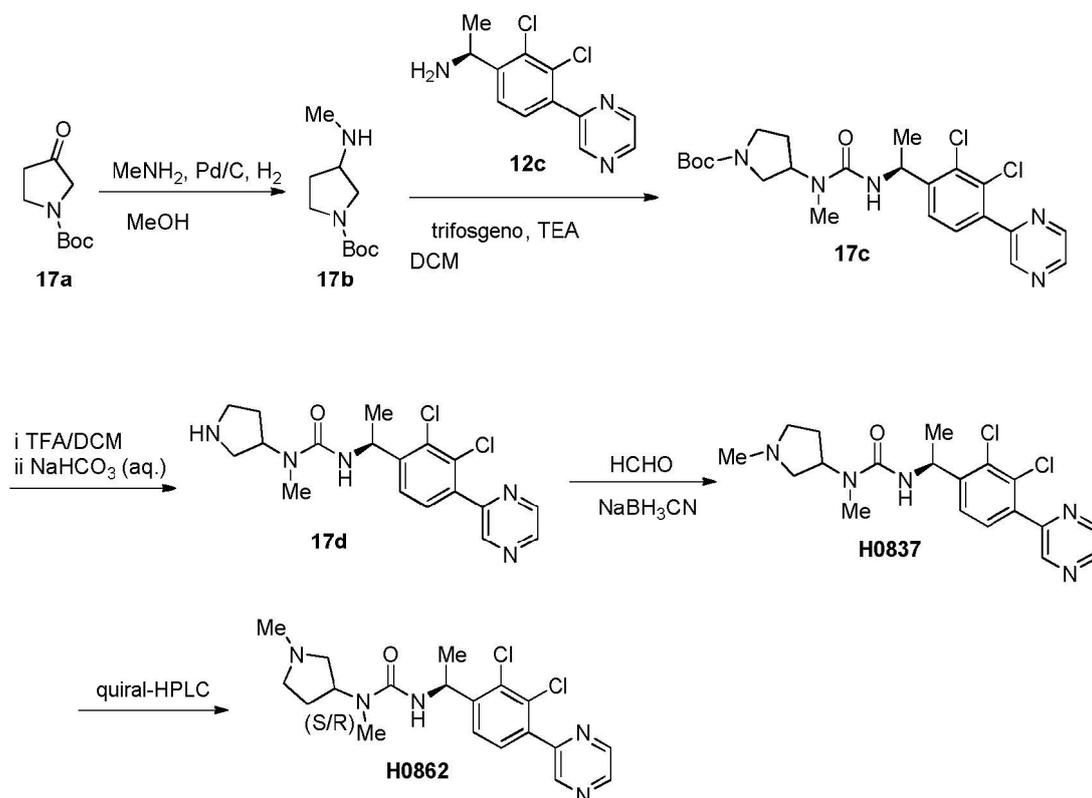
La mezcla de **16j** (10,8 g, 34,8 mmol), **2b** (8,6 g, 52 mmol), DPPA (11,5 mg, 41,8 mmol) y TEA (48 ml) en tolueno (400 ml) se agitó a 125° C durante la noche. luego se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución de Na₂CO₃ acuosa saturada (150 ml) y diclorometano (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH: diclorometano 1:50, NH₄OH al 1%) para proporcionar **H0829** (6 g, rendimiento del 41%) como un sólido blanco. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.91 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.58-2.05 (m, 8H), 1.00 (t, 3H). LC-MS: 436 [M+1]⁺.

Paso 11:

H0860 (2,0, 66,7%) se obtuvo mediante la separación quiral de **H0829** (Chiralpak, 5µm, 4,6* 250 mm, Hex: EtOH:DEA=80:20: 0,2, tiempo de retención: 10,76 min). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.89 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.16-5.21 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.48-2.01 (m, 8H), 0.97 (t, 3H). LC-MS: 436 [M+1]⁺.

Ejemplo 19

Síntesis de H0837 y H0862



Paso 1

La mezcla de **17a** (5 g, 27,0 mmol), 30% de metilamina en metanol (50 ml) y Pd al 5%/C (500 mg) en metanol (50 ml) se calentó a 60° C a bajo H₂ (50 psi) durante la noche, luego se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:

diclorometano=1:40) para proporcionar **17b** (2,8 g, rendimiento del 52%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=9.99 (s, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.40 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 2H), 1.75 (s, 9H), LC-MS: 201 [M+1]⁺

Paso 2:

5 A una solución de **12c** (300 mg, 1,12 mmol) y TEA (3,6 g, 40,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trifosgeno (283 mg, 0,95 mmol) a 0° C. Después de que hubo finalizado la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de **17b** (270 mg, 1,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:40, NH₄OH al 1%) para proporcionar **17c** (330 mg, rendimiento del 60%) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.82 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.23-5.26 (m, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 3.31-3.32 (m, 2H), 3.03-3.23 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.97-2.03 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.45 (d, 3H). LC-MS: 494 [M+1]⁺

Paso 3:

20 A una solución de **17c** (330 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución de NaHCO₃ acuosa y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar **17d** (252 mg, rendimiento del 96%) como un sólido amarillo. LC-MS: 394 [M+1]⁺

Paso 4:

25 A una mezcla de **17d** (252 mg, 0,64 mmol) y una solución acuosa de HCHO al 37% (250 mg, 3,1 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió NaOAc (600 mg, 7,3 mmol), AcOH (1 ml, 50 mmol) y NaBH₃CN (121 mg, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con anhidro Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, metanol: diclorometano 1:50, NH₄OH al 1%) para proporcionar **H0837** (200 mg, rendimiento del 77%) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.82 (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 5.26-5.31 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 3.03-3.06 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.19-2.35 (m, 5H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 3H). LC-MS: 408 [M+1]⁺

Paso 5

40 **H0862** se obtuvo mediante la separación quiral de **H0837** (Chiralcel OJ-H, 5µm, 4,6 x 250 mm, Hex: EtOH: DEA=90:10:0,3, tiempo de retención: 11,34 min). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.82 (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.20-2.35 (m, 5H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.38 (d, 3H). LC-MS: 408 [M+1]⁺

Ejemplo 20

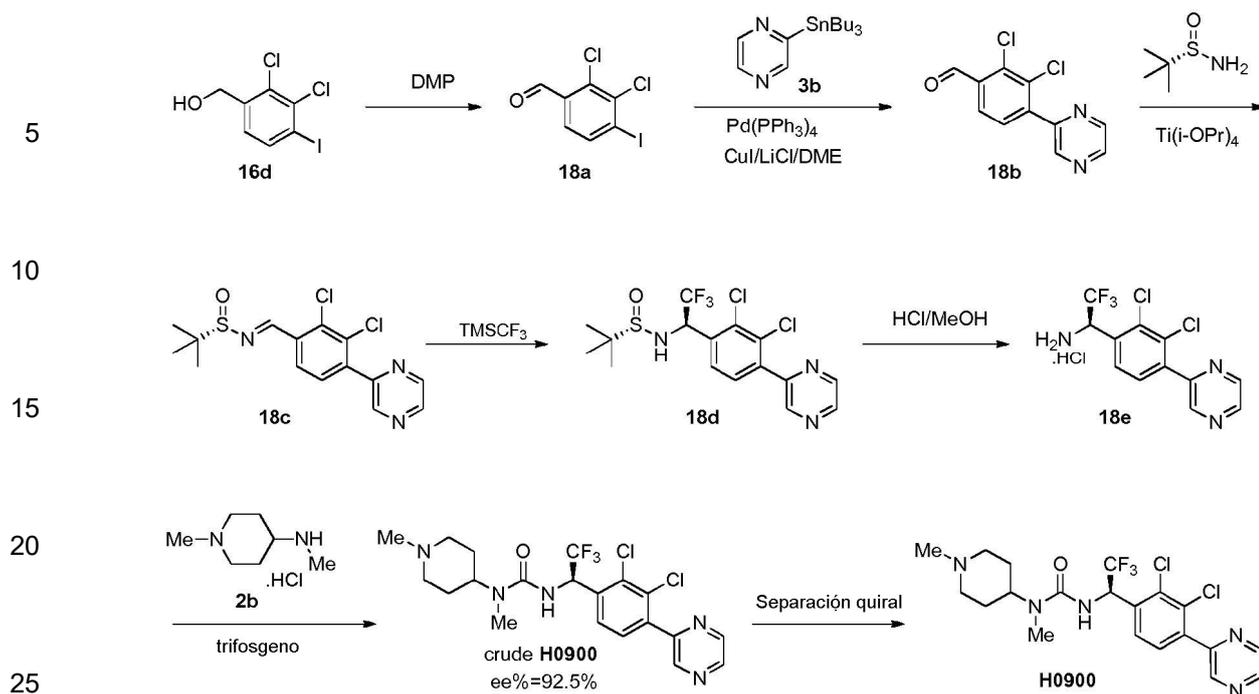
Síntesis de H0900

50

55

60

65

**Paso 1:**

30 A una mezcla de **16d** (32 g, 120 mmol) en CH_2Cl_2 seco se añadió (800 ml) reactivo de peróxido de Dess-Martin (76 g, 180 mmol) en porciones a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM (800 ml), se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para producir **18a** bruto (31,4 g) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2:

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

Paso 3:

45 A una solución de **18b** (7 g, 27,7 mmol) y (S)-terc-butilsulfonamida (7,27 g, 30,56 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ (15,7 g, 55,4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante la noche y luego se enfrió. Se añadió acetato de etilo (40 ml), la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, EA: PE=1:5) para proporcionar **18c** (6,8 g, 69%) como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =9.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 1.30 (s, 9H). LC-MS: 356 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 4:

55 A una solución agitada de **18c** (6,8 g, 19 mmol) y difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (15,8 g, 29 mmol) en THF seco (250 ml) se le añadió una solución de TMSCF_3 (11 g, 77 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -65°C . Luego, la mezcla se agitó a -65°C durante 2 h, y en ese momento se añadió una solución acuosa de NH_4Cl (250 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, EA: PE=1:2) para proporcionar **18d** (4,3 g, 52%) como un sólido amarillo. LC-MS: 426 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 5:

65 A una solución agitada de **18d** (4,3 g, 10,1 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió una solución de HCl/MeOH (4 N, 40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (40 ml) para producir **18e** bruto (4,3 g) que se usó directamente en el paso

siguiente sin purificación adicional. LC-MS: 322 [M+1]⁺.

Paso 6:

5 A una solución de **18e** (2,7 g, 7,1 mmol), **2b** (3,4 g, 21,3 mmol) y TEA (80 ml) en DCM (220 ml) se le
añadió, gota a gota, trifosgeno (3,15 g, 10,6 mmol) en DCM (40 ml) a 0° C. La solución se calentó a temperatura
ambiente y se agitó durante 1 h, luego se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃
10 (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo
se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (sílice, DCM: CH₃OH=10:1) para proporcionar **H0900** bruto
(2,13 g, ee%=92,5%) que se purificó adicionalmente mediante separación quirál para producir **H0900** (1,6 g,
rendimiento del 49%) como un sólido blanco. (ee%=98,5%, Chiralpak IC 5um, 4,6*250 mm, Fase: Hex: EtOH:
DEA=90: 10: 0,2), tiempo de retención=12,829 min. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=8.86 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.55
(d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.22 (s, 3H),
2.05 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 4H). LC-MS: 476 [M+1]⁺.

15

Ejemplo A

Ensayo FLIPR de calcio

20 El ensayo de calcio intracelular se llevó a cabo en una línea celular HEK293/GHSR1a de FLIPR™
(Molecular Device) en formato de 384 pocillos. Las células se sembraron 24 horas antes de los experimentos a una
densidad óptima por pocillo. La preincubación con colorante de calcio seleccionado duró 30-60 min a temperatura
ambiente o 37°C. Los compuestos de prueba, disueltos en DMSO, se añadieron en el momento apropiado y se
25 incubaron durante 15 min seguido de la adición de grelina con FlexStation o FLIPR. La fluorescencia relativa se
monitorizó mediante el FLIPR™ de Molecular Device. Los valores de EC₅₀ e IC₅₀ se estimaron a partir de los datos
de respuesta a la dosis usando el software GraphPad Prism. Para comprobar el agonismo de GHSR-1a, se añadió el
compuesto en t=20 seg. y se siguió la respuesta del calcio durante 2 minutos. Para comprobar el antagonismo de
GHSR-1a, se añadieron el compuesto y grelina (10 nM) a las células en t=20 seg. y se midió la respuesta de calcio
30 durante 2 minutos. La potencia del antagonista se calculó por su capacidad para reducir la respuesta a la grelina. Se
realizaron curvas de respuesta a la dosis para los antagonistas relevantes.

30

Ejemplo B

Evaluación de los antagonistas de GHSR1a en la prueba de ingesta de alimentos en ratones

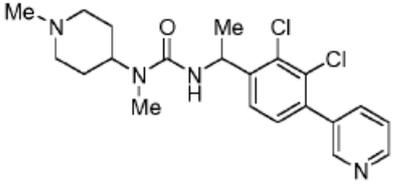
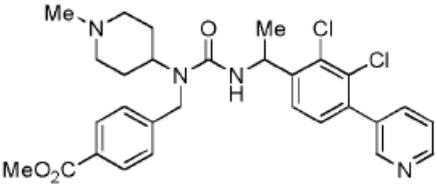
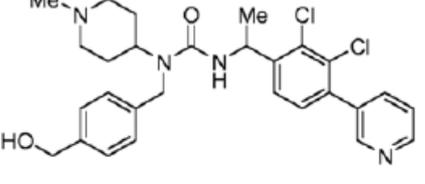
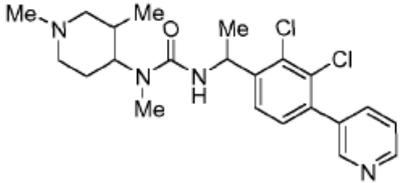
35

Se mantuvieron en ayunas ratones C57BL/6J macho, 18-22 g de peso corporal, durante la noche (16 h
antes de la administración del compuesto) y se colocaron en un ciclo regular de luz y oscuridad (6:00-18:00
luz/18:00-6:00 oscuro). Después de 1 semana de aclimatación, los animales se clasificaron en dos grupos (n=6 cada
40 uno, 2 por jaula) en base al peso corporal. Los animales del grupo uno se trataron con vehículo y los animales del
grupo 2 se trataron con el agente de prueba (n=6 para cada grupo). La ingesta acumulada de alimentos se evaluó 1,
2, 4, 8 y 24 horas después del tratamiento con el fármaco o el vehículo. La ingesta de alimentos se midió restando
los alimentos no consumidos del alimento inicial previamente medido.

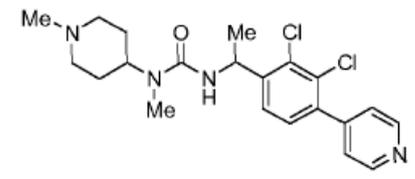
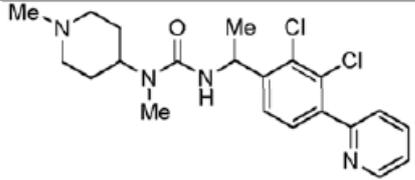
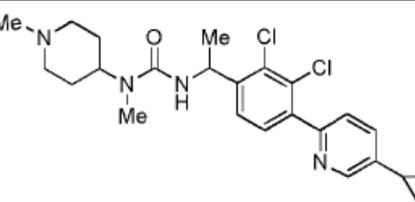
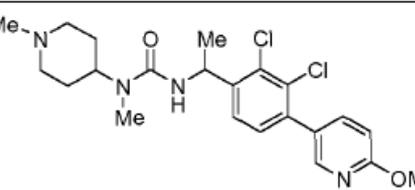
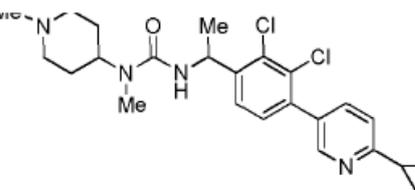
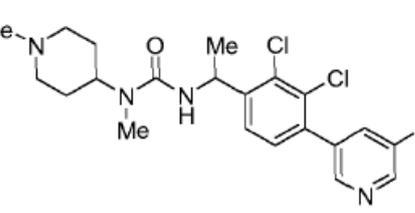
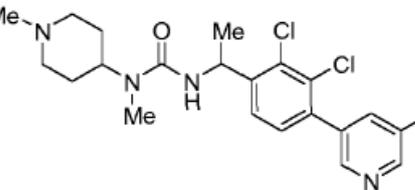
40

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

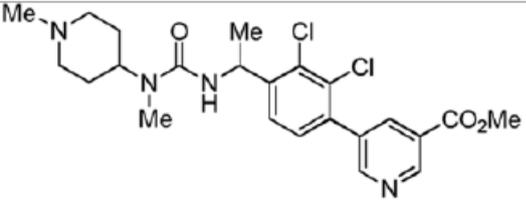
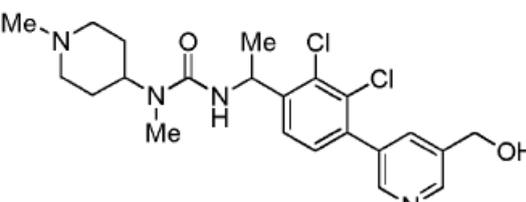
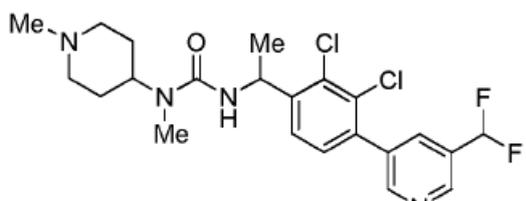
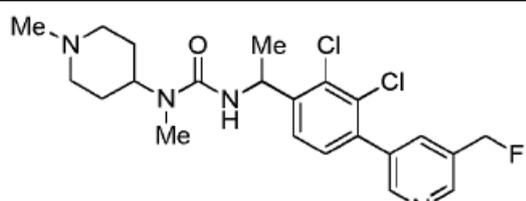
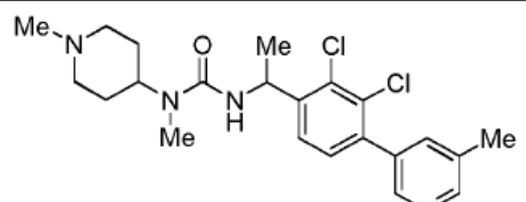
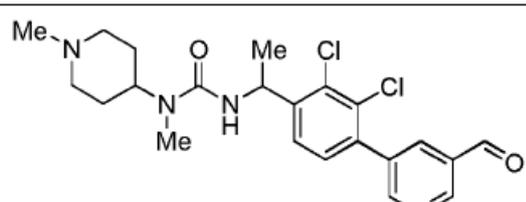
TABLA 1

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0496 |  | $IC_{50} = 10$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M alto | NSE (10 mg/kg) |
| H0539 |  | $IC_{50} = 9$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0546 |  | $IC_{50} = 8$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M medio | No realizado |
| H0527 |  | $IC_{50} = 19$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M medio | No realizado |

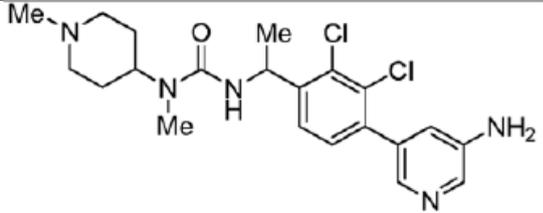
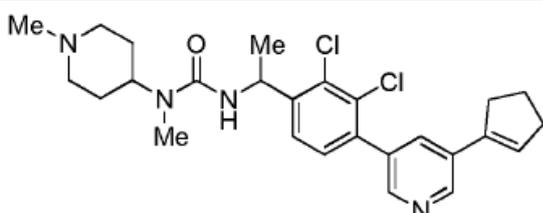
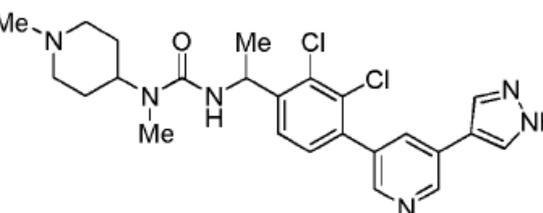
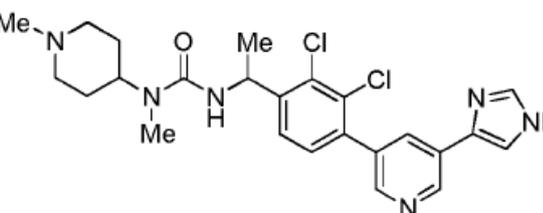
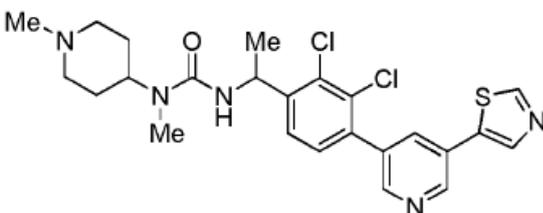
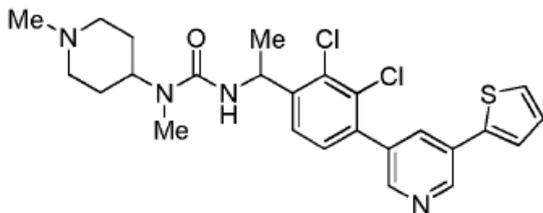
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|---|--|
| H0497 |  | $IC_{50}=24$ $nMEC_{50}>30\ \mu M$ | H medio M medio | NSE (30 mg/kg) |
| H0650 |  | $IC_{50}=4$ $nMEC_{50}=9\ nM$ $E_{max}=2150$ | No realizado | No realizado |
| H0849 |  | $IC_{50}=37$ $nMEC_{50}=51\ nM$ $E_{max}=1383$ | No realizado | No realizado |
| H0511 |  | $IC_{50}=98$ $nMEC_{50}>30\ \mu M$ | H medio M medio | 94% a 1h Inhibición hasta 24 h (30 mg/kg)) |
| H0820 |  | $IC_{50}=5.7nM$ $EC_{50}=9$ $nME_{max}=3955$ | No realizado | No realizado |
| H0613 |  | $IC_{50}=20$ $nMEC_{50}>30\ \mu M$ | H alto M alto | NSE (10 mg/kg) PO: inhibición a 1h, hasta 2 h IP+ANAM 30 mpk PO: inhibición a 1h hasta 24h |
| H0614 |  | $IC_{50}=12$ $nMEC_{50}>30\ \mu M$ | H alto M alto | No IP realizado, PO: NSE |

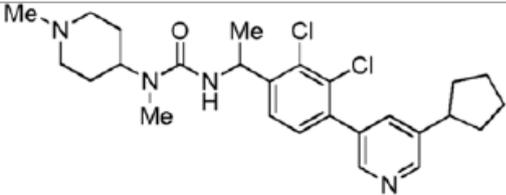
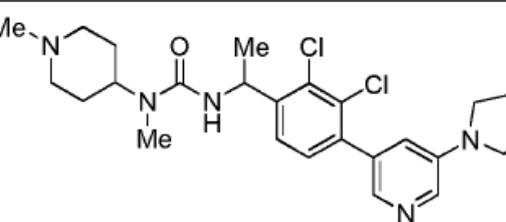
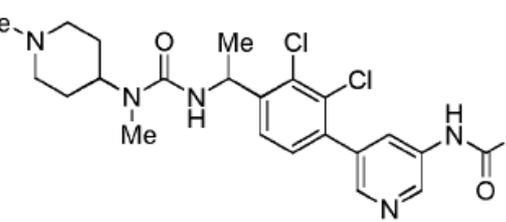
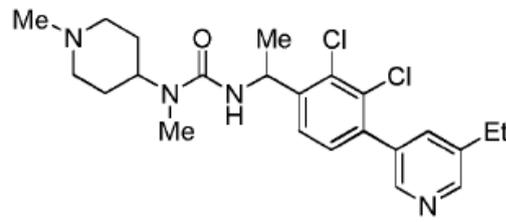
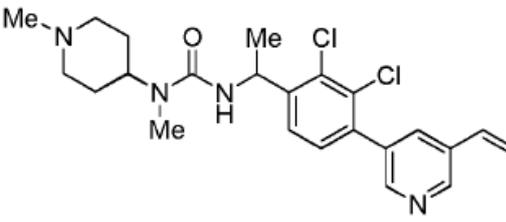
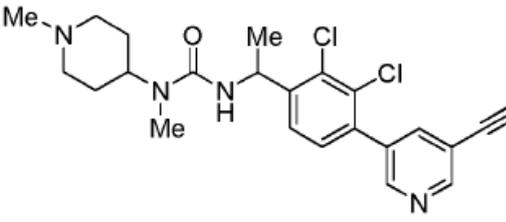
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0635 |  | $IC_{50} = 1090 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \mu\text{M}$ | No realizado | No realizado |
| H0636 |  | $IC_{50} = 90 \text{ nM}$ $nMEC_{50} > 30 \mu\text{M}$ | H alto M medio | No realizado |
| H0637 |  | $IC_{50} = 85 \text{ nM}$ $nMEC_{50} > 30 \mu\text{M}$ | H medio M medio | No realizado |
| H0638 |  | $IC_{50} = 57 \text{ nM}$ $nMEC_{50} > 30 \mu\text{M}$ | No realizado | No realizado |
| H0639 |  | $IC_{50} = 48 \text{ nM}$ $nMEC_{50} > 30 \mu\text{M}$ | H medio M medio | NSE (10 mg/kg) |
| H0642 |  | $IC_{50} = 78 \text{ nM}$ $nMEC_{50} > 30 \mu\text{M}$ | H muy bajo M muy bajo | No realizado |

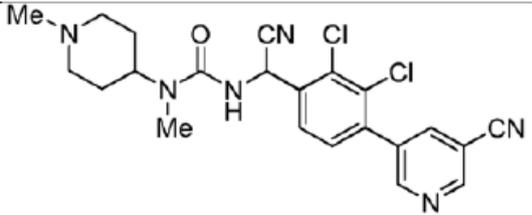
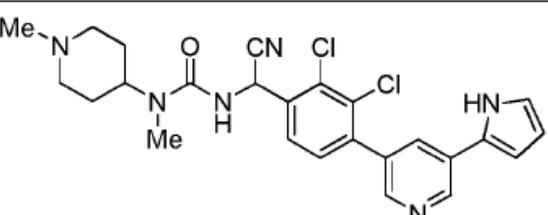
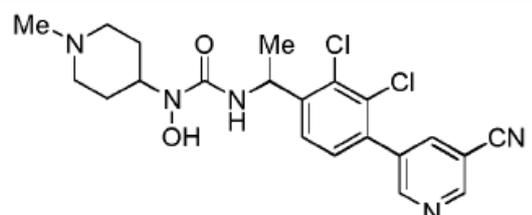
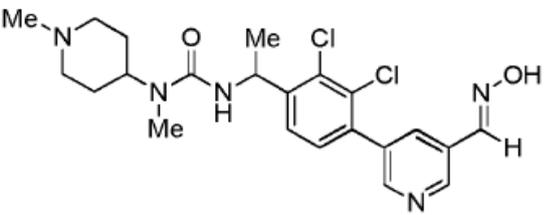
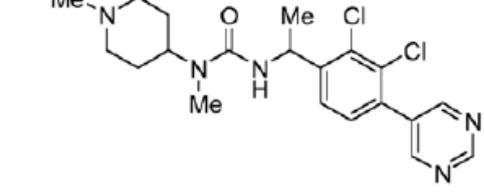
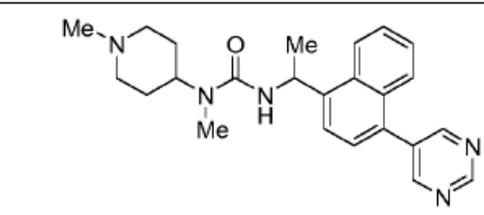
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0704 |  | $IC_{50} = 19$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M medio | 32% inhibición a 2 h (10 mg/kg) |
| H0705 |  | $IC_{50} = 53$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M alto | No realizado |
| H0707 |  | $IC_{50} = 185$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0711 |  | $IC_{50} = 1.85 \mu M$ $EC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0716 |  | $IC_{50} = 15 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$ | H bajo M medio | No realizado |
| H0717 |  | $IC_{50} = 396$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |

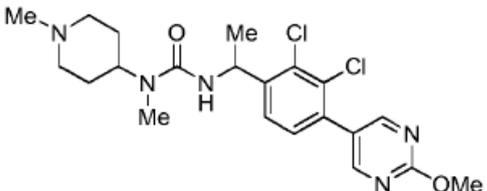
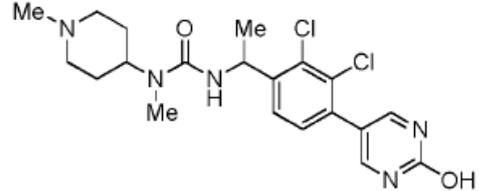
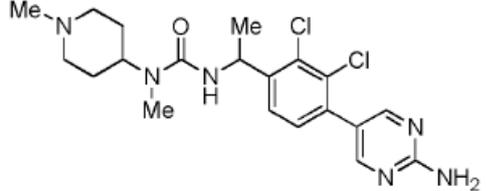
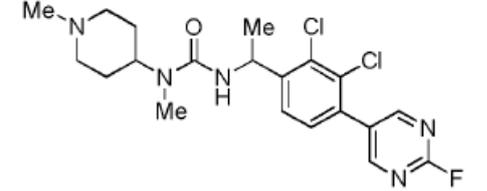
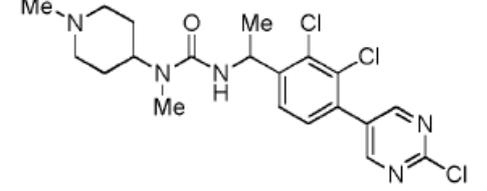
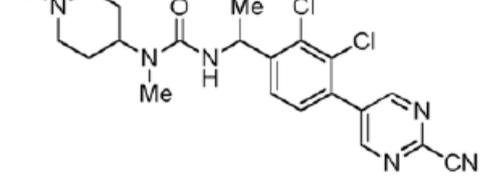
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|---|---|
| H0718 |  | $IC_{50}=499$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0719 |  | $IC_{50}=780$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0712 |  | $IC_{50}=420$ $nMEC_{50}$ $= 220 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 1962 | No realizado | No realizado |
| H0715 |  | $IC_{50}=57$ $nMEC_{50}$ $= 42 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 2479 | No realizado | No realizado |
| H0706 |  | $IC_{50}=116$ $nMEC_{50}$ $= 91 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 2111 | No realizado | No realizado |
| H0710 |  | $IC_{50}=275$ $nMEC_{50}$ $= 395 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 1621 | No realizado | No realizado |

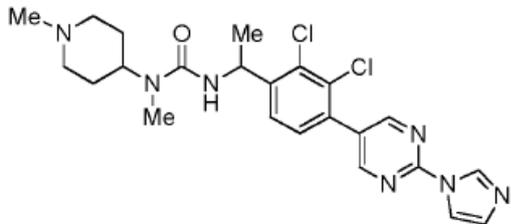
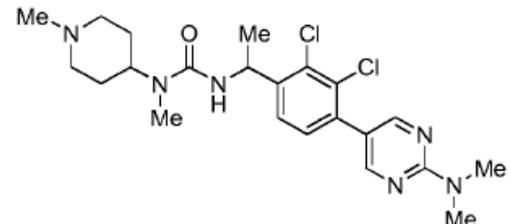
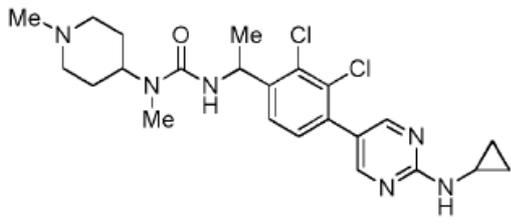
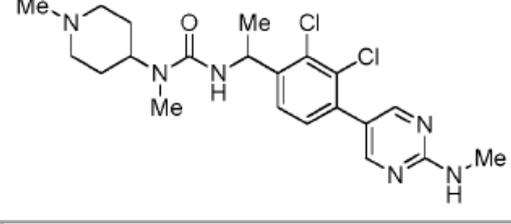
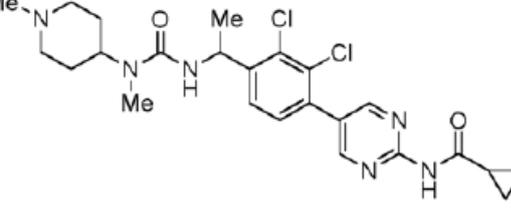
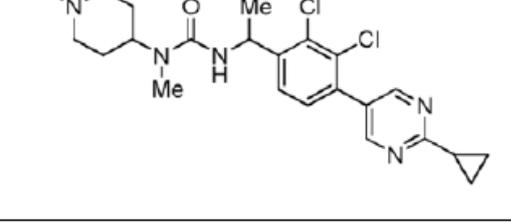
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|--|
| H0666 |  | $IC_{50} = 8$ $nMEC_{50} = 21$ nM $E_{max} = 4927$ | No realizado | No realizado |
| H0739 |  | $IC_{50} = 39$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0667 |  | $IC_{50} < 1$ $nMEC_{50} = 3$ nM $E_{max} = 4887$ | H alto M alto | 76% inhibición a 1h; actividad hasta 4 h (10 mg/kg) |
| H0646 |  | $IC_{50} = 541$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0516 |  | $IC_{50} = 41$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | H alto M alto | 88% inhibición a 1 hora. Actividad hasta 24 h (30 mg/kg) PO: sin efecto |
| H0579 |  | $IC_{50} = 1$ μ M $EC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |

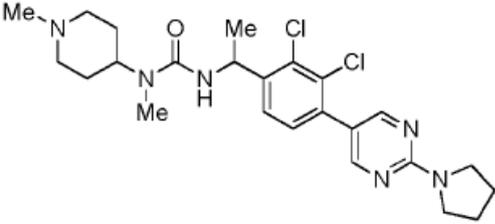
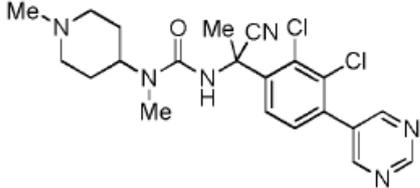
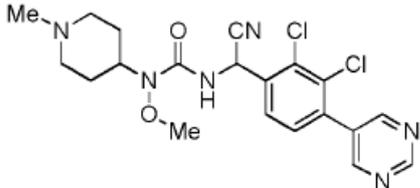
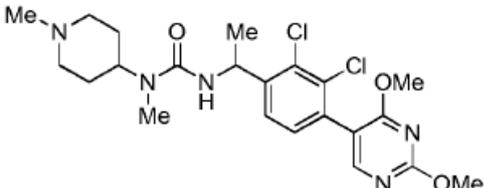
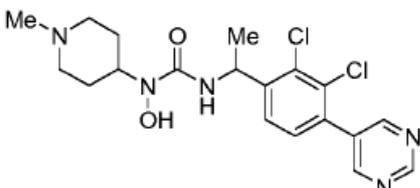
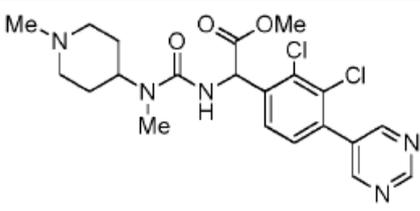
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0649 |  | $IC_{50} = 18$ $nMEC_{50} = 64$ nM $E_{max} = 1400$ | H alto M alto | 48% inhibición a 1y2h (10 mg/kg) |
| H0797 |  | $IC_{50} = 594$ $nMEC_{50} = 1.8$ μ M $E_{max} = 2879$ | No realizado | No realizado |
| H0798 |  | $IC_{50} = 162$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0800 |  | $IC_{50} = 1.3$ μ M $EC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0801 |  | $IC_{50} = 20$ nM $nMEC_{50} = 45$ nM $E_{max} = 3915$ | No realizado | No realizado |
| H0802 |  | $IC_{50} = 99$ nM $nMEC_{50} = 153$ nM $E_{max} = 4149$ | No realizado | No realizado |

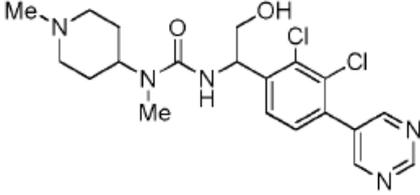
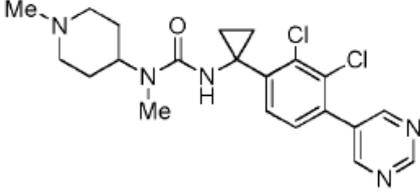
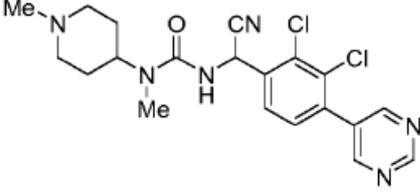
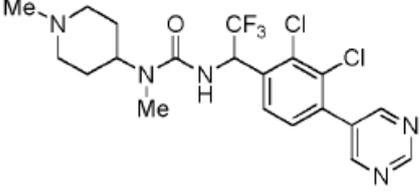
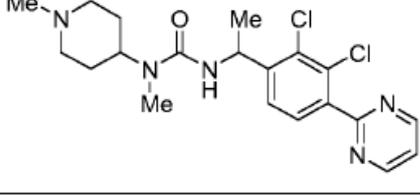
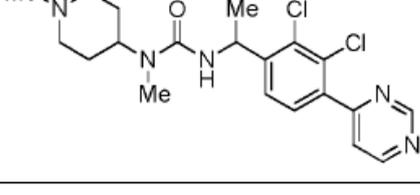
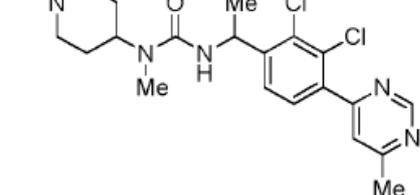
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0803 |  | IC_{50} = 171 $nMEC_{50}$ = 149 nM E_{max} = 2364 | No realizado | No realizado |
| H0804 |  | IC_{50} = 375 $nMEC_{50}$ = 263 nM E_{max} = 2740 | No realizado | No realizado |
| H0805 |  | IC_{50} = 4 $nMEC_{50}$ = 9 nM E_{max} = 5433 | No realizado | No realizado |
| H0806 |  | IC_{50} = 1.2 $nMEC_{50}$ = 6.8 nM E_{max} = 5751 | No realizado | No realizado |
| H0807 |  | IC_{50} = 14 $nMEC_{50}$ = 24 nM E_{max} = 3669 | No realizado | No realizado |
| H0854 |  | IC_{50} = 65 $nMEC_{50}$ = 24 nM E_{max} = 3246 | No realizado | No realizado |

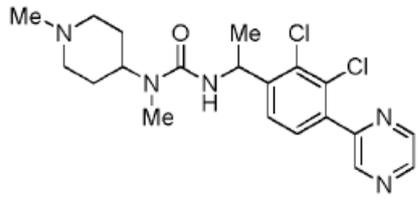
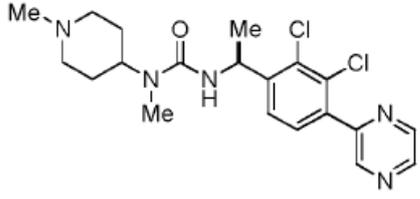
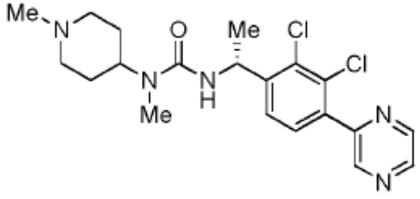
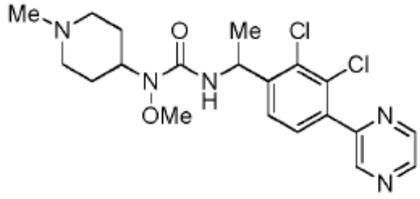
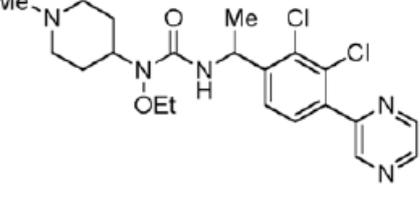
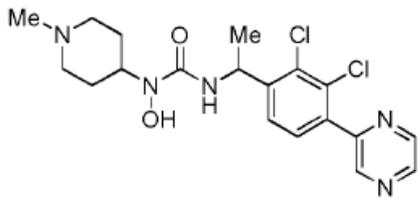
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0813 |  | $IC_{50}=644$ $nMEC_{50} = 528$ nM $E_{max} = 1605$ | No realizado | No realizado |
| H0703 |  | $IC_{50}=695$ $nMEC_{50} >30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0709 |  | $IC_{50}=676$ $nMEC_{50} >30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0663 |  | $IC_{50}=274$ $nMEC_{50} >30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0624 |  | $IC_{50}=253$ $nMEC_{50} >30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0662 |  | $IC_{50} >1$ μ M $EC_{50} >30$ μ M | No realizado | No realizado |

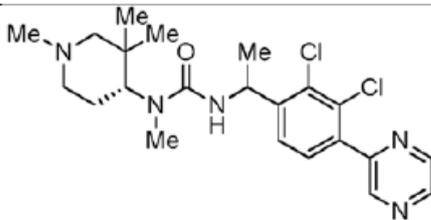
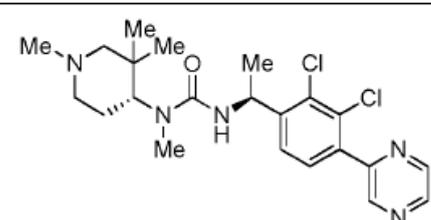
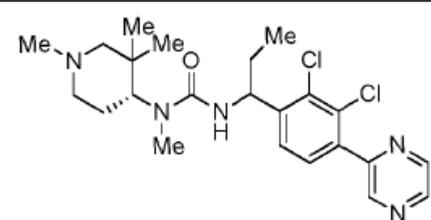
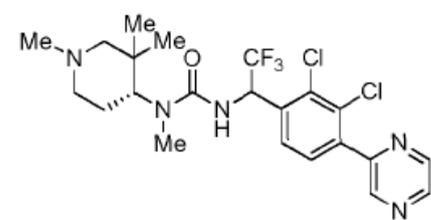
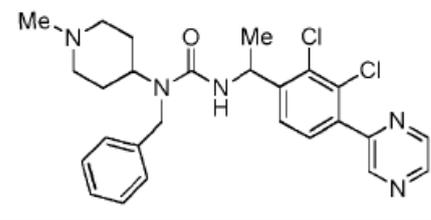
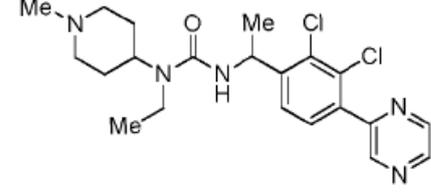
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0670 |  | $IC_{50}=523 \mu M$ $EC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0673 |  | $IC_{50} > 1 \mu M$ $EC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0631 |  | $IC_{50}=719 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0686 |  | $IC_{50}=14 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M alto | 61% inhibición a 2h y 4h (10 mg/kg) PO: NSE |
| H0619 |  | $IC_{50}=13 nM$ $nMEC_{50} = 39 nM$ | H alto M alto | 34% inhibición a 1 y 2h (10 mg/kg) |
| H0768 |  | $IC_{50}=279 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0808 |  | $IC_{50}=674 nM$ $nMEC_{50} = 90 nM$ $E_{max} = 1494$ | No realizado | No realizado |

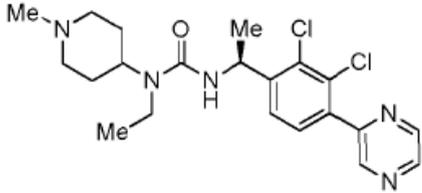
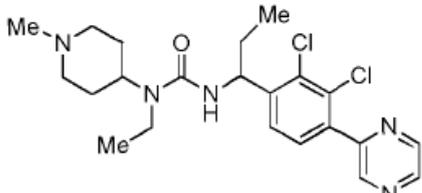
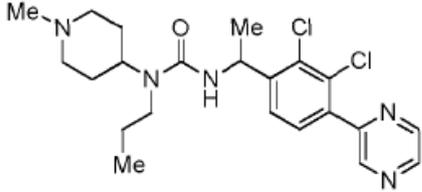
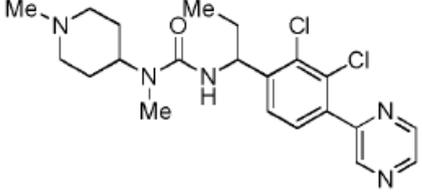
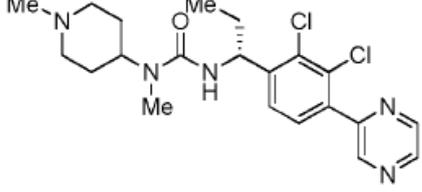
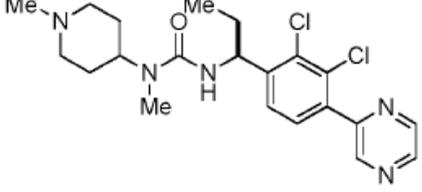
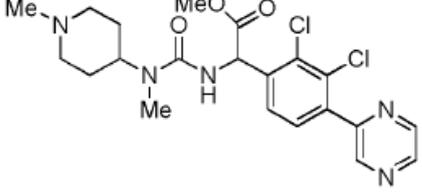
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|--|
| H0700 |  | $IC_{50} = 7$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M alto | 41% inhibición a 2 h; actividad hasta 4h (10 mg/kg) 71% inhibición a 1h, actividad hasta 2 h (Alimentado, 10 mg/kg) PO SC: inhib at 1, 2 h |
| H0816 |  | $IC_{50} = 5.1$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | 12% inhib 30 mg/kg PO ratones en ayunas |
| H0817 |  | $IC_{50} = 94$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | 30 mg/kg PO ratones en ayunas NSE |
| H0743 |  | $IC_{50} = 94$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0750 |  | $IC_{50} = 177$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0756 |  | $IC_{50} = 13$ $nMEC_{50} = 13 nM$ $E_{max} = 1729$ | No realizado | No realizado |

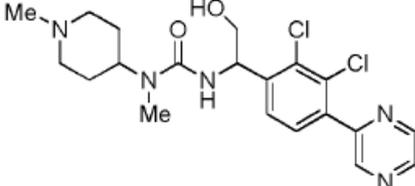
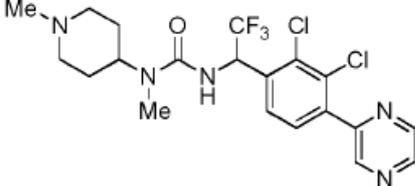
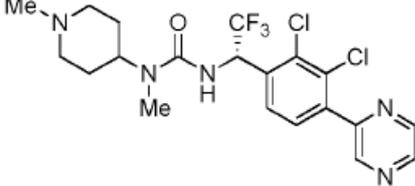
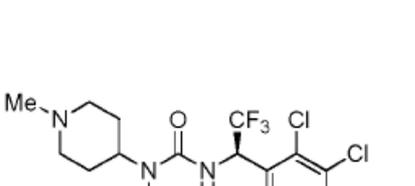
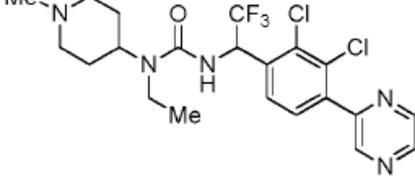
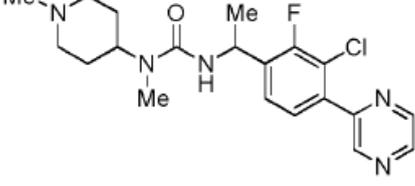
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0824 |  | $IC_{50} = 3$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M medio | PO 30 mg/kg + ratones ANA: NSE |
| H0890 |  | $IC_{50} = 1.6$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M alto | No realizado |
| H0858 |  | $IC_{50} = 8$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M medio | No realizado |
| H0865 |  | $IC_{50} = 6$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M bajo R medio | No realizado |
| H0825 |  | $IC_{50} = 10$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M medio R medio | No realizado |
| H0826 |  | $IC_{50} = 5$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M alto R alto D medio | No realizado |

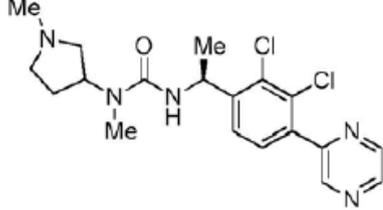
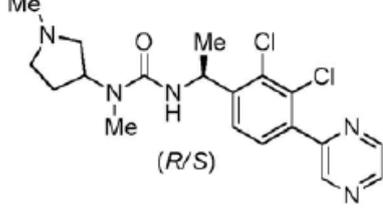
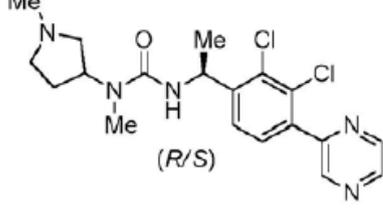
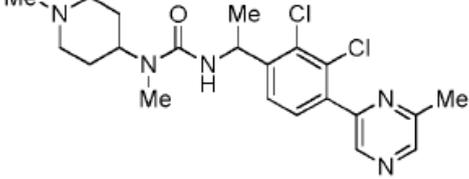
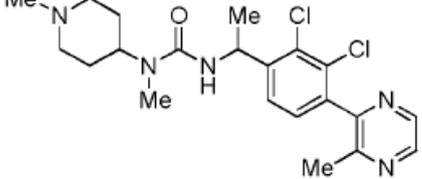
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|---|---|
| H0889 |  | IC ₅₀ =6 nMEC ₅₀ >30 μM | H alto M alto | No realizado |
| H0896 |  | IC ₅₀ =7 nMEC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |
| H0827 |  | IC ₅₀ =35 nMEC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |
| H0829 |  | IC ₅₀ = 3nMEC ₅₀ >30 μM | H alto M alto | PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE |
| H0859 |  | IC ₅₀ =2.2 μM EC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |
| H0860 |  | IC ₅₀ = 3nMEC ₅₀ >30 μM | H alto High | 68% inhib 1 h PO 10 ANA 30 mg/kg ratones |
| H0922 |  | IC ₅₀ =2.8 μM EC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |

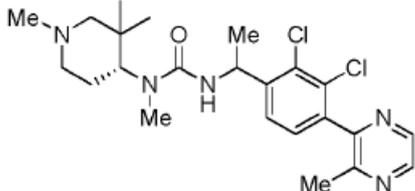
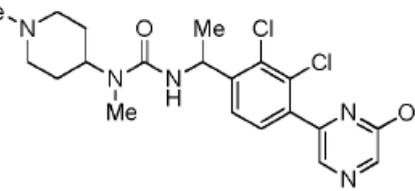
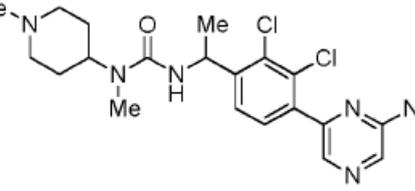
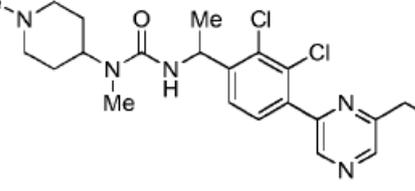
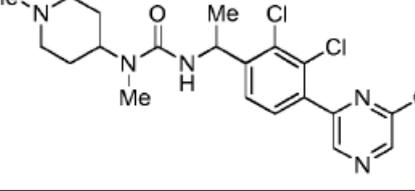
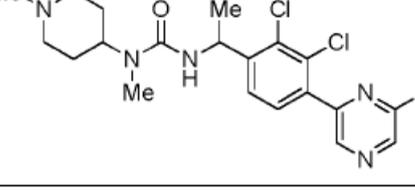
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|---|--|
| H0924 |  | IC ₅₀ =300 nM EC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |
| H0830 |  | IC ₅₀ = 3nMEC ₅₀ >30 μM | H alto M alto R alto D medio | No realizado TBD |
| H0899 |  | IC ₅₀ = 1.6 μM EC ₅₀ >30 μM | H medio M alto | No realizado |
| H0900 |  | IC ₅₀ = 3nMEC ₅₀ >30 μM | H medio M alto | 60% inhib 1 h PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones alimentados 91 % inhib 1 h PO 30 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones alimentados 26% inhib 1 h PO 30 mg/kg ratones en ayunas 90% inhib 1 h PO 30 mg/kg ratones alimentados |
| H0909 |  | IC ₅₀ = 12nM EC ₅₀ >30 μM | H medio M alto | No realizado |
| H0856 |  | IC ₅₀ = 339nM EC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |

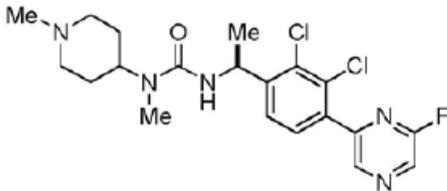
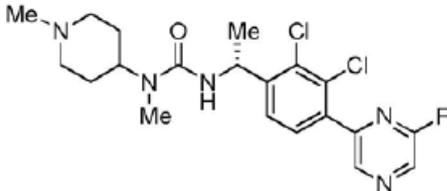
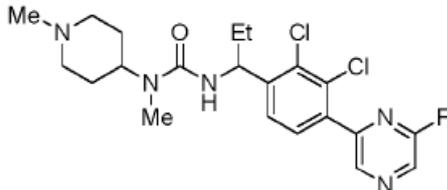
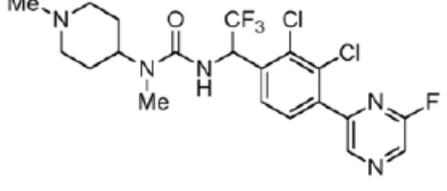
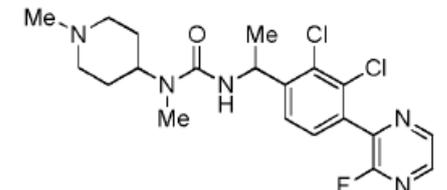
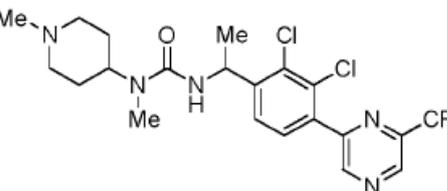
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|--|--|--|--|
| H0837 |  <p>(mezcla diastereomérica)</p> | $IC_{50} = 2nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M alto R alto D alto | 180% de aumento 2 h ratones 30 mg/kg PO PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE |
| H0861 |  <p>(diastereoisómero individual)</p> | $IC_{50} = 189 nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0862 |  <p>(diastereoisómero individual)</p> | $IC_{50} = 3nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H alto M medio | PO (10 mg/kg) + ANA: no actividad en ratones |
| H0815 |  | $IC_{50} = 176 nMEC_{50} > 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0831 |  | $IC_{50} = 1.2 \mu M EC_{50} > 30 \mu M$ | | |

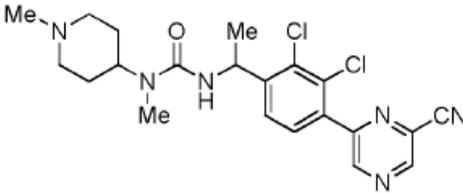
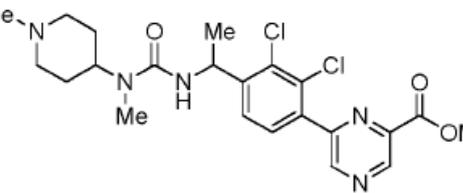
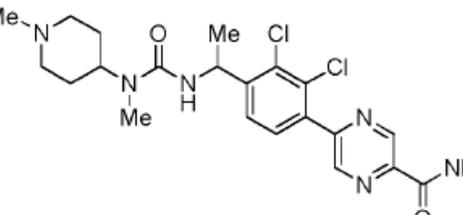
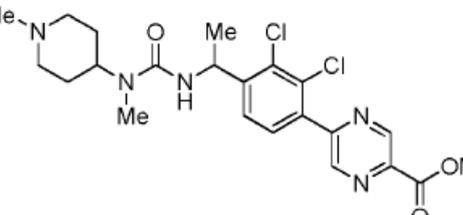
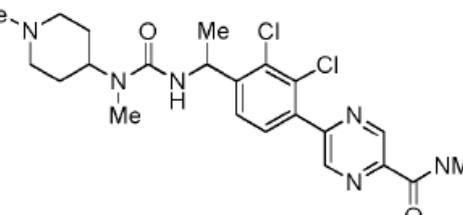
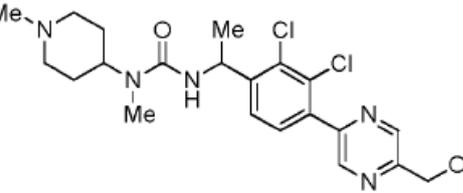
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0843 |  | $IC_{50} = 35$ $nMEC_{50} = 51$ nM $E_{max} = 1910$ | No realizado | No realizado |
| H0738 |  | $IC_{50} = 696$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0780 |  | $IC_{50} = 63$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0786 |  | $IC_{50} = 855$ $nMEC_{50} = 242$ nM $E_{max} = 980$ | No realizado | No realizado |
| H0791 |  | $IC_{50} = 75$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0795 |  | $IC_{50} = 4$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | H alto M alto | PO: NSE PO + ANA: inhib en ratones, sin actividad en ratas |

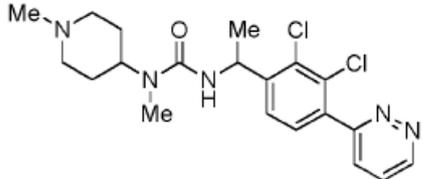
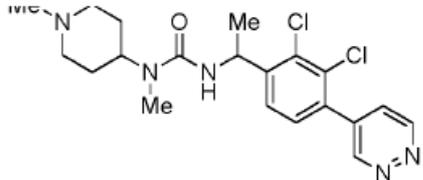
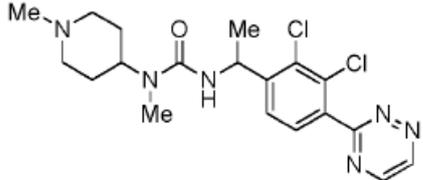
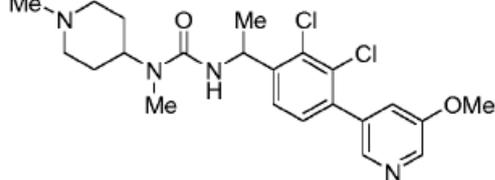
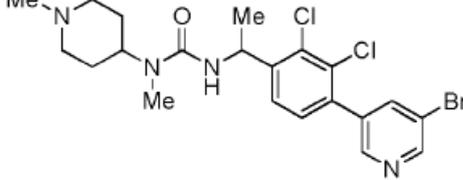
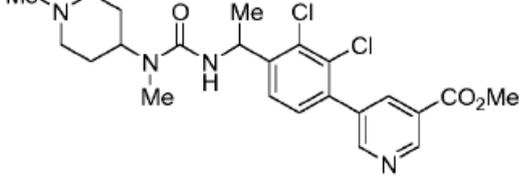
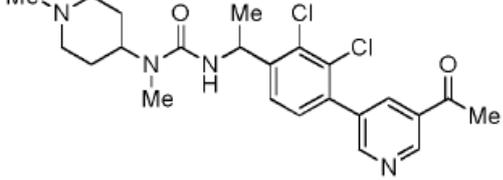
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|--|---|--|---|
| H0847 |  <p>(enantiómero S)</p> | $IC_{50}=2$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | H alto M alto | PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE |
| H0848 |  <p>(enantiómero R)</p> | $IC_{50}=432$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | H medio M alto | PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE |
| H0863 |  | $IC_{50}=3$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | H medio M alto | No realizado |
| H0908 |  | $IC_{50}=8nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | H medio M alto | No realizado |
| H0840 |  | $IC_{50}=47$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | No realizado | PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg ratones: NSE |
| H0910 |  | $IC_{50}=125$ $nMEC_{50}$ $= 19 nM$ $E_{max} = 1359$ | No realizado | No realizado |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0788 |  | <p>IC₅₀ = 88 nMEC₅₀ = 20 nM E_{max} = 1230</p> | No realizado | No realizado |
| H0789 |  | <p>IC₅₀ = 284 nMEC₅₀ = 26 nM E_{max} = 1137</p> | No realizado | No realizado |
| H0760 |  | <p>IC₅₀ = 6.2 μM EC₅₀ > 30 μM</p> | No realizado | No realizado |
| H0769 |  | <p>IC₅₀ = 318 nMEC₅₀ > 30 μM</p> | No realizado | No realizado |
| H0771 |  | <p>IC₅₀ = 9 nMEC₅₀ = 9 nM E_{max} = 4662</p> | No realizado | No realizado |
| H0770 |  | <p>IC₅₀ = 700 nMEC₅₀ = 294 nM E_{max} = 1783</p> | No realizado | No realizado |

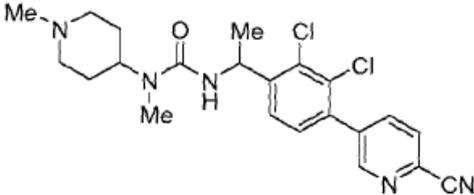
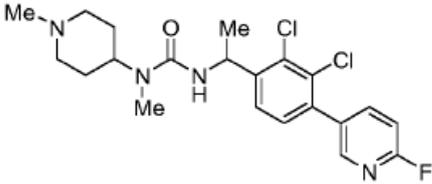
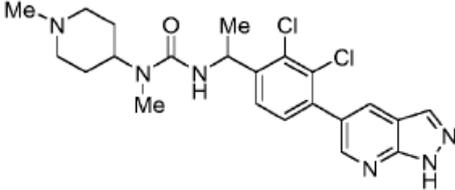
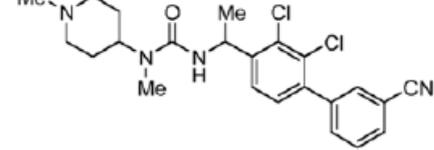
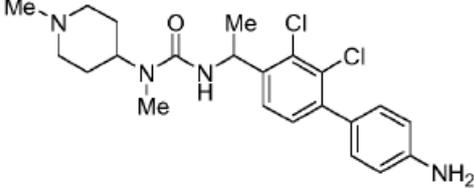
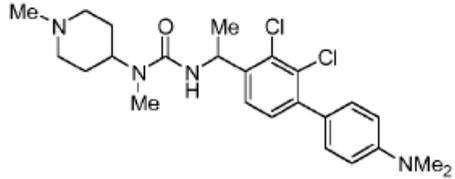
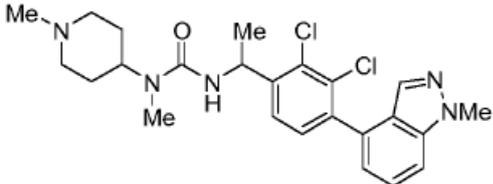
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0729 |  | $IC_{50}=100$ $nMEC_{50}=95$ nM $E_{max}=2818$ | No realizado | No realizado |
| H0783 |  | $IC_{50}=681$ $nMEC_{50}=30$ nM | No realizado | No realizado |
| H0793 |  | $IC_{50}=21$ $nMEC_{50}=22$ nM $E_{max}=3501$ | No realizado | No realizado |
| H0607 |  | $IC_{50}=6$ $nMEC_{50}=31$ nM $E_{max}=3000$ | H medio M medio | NSE (10 mg/kg) |
| H0695 |  | $IC_{50}=78$ $nMEC_{50}=5$ nM | No realizado | No realizado |
| H0635 |  | $IC_{50}=1$ μM EC_{50} $> 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0690 |  | $IC_{50}=980$ $nMEC_{50}$ $> 30 \mu M$ | No realizado | No realizado |

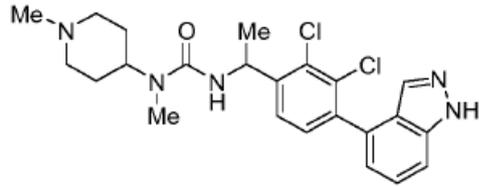
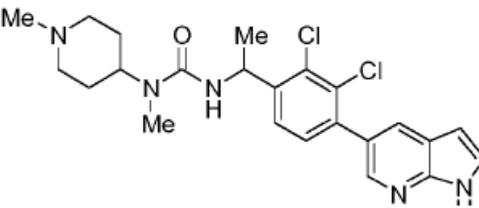
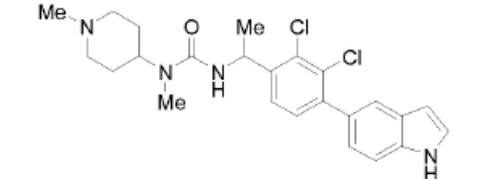
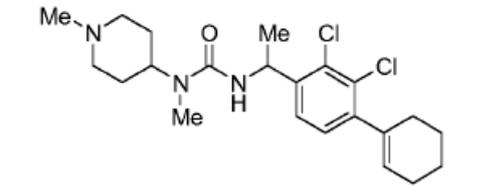
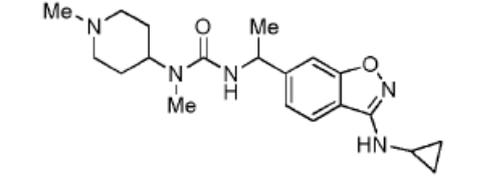
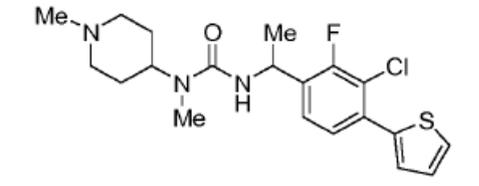
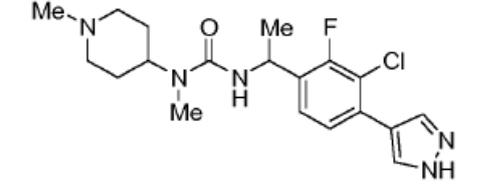
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|--------------------|---|---|---|
| H0735 | | IC ₅₀ =209 nMEC ₅₀ > 30 μM | No realizado | No realizado |
| H0746 | | IC ₅₀ =216 nMEC ₅₀ > 30 μM | No realizado | No realizado |
| H0747 | | IC ₅₀ =84 nMEC ₅₀ > 30 μM | No realizado | No realizado |
| H0748 | | IC ₅₀ =554 nMEC ₅₀ > 30 μM | No realizado | No realizado |
| H0765 | | IC ₅₀ = 61nM EC ₅₀ =137 nM E _{max} = 2810 | No realizado | No realizado |
| H0766 | | IC ₅₀ = 171nM EC ₅₀ > 30 μM | No realizado | No realizado |
| H0608 | | IC ₅₀ =69 nMEC ₅₀ =422 nM | No realizado | No realizado |

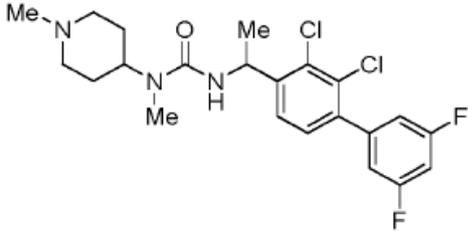
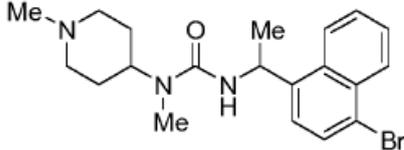
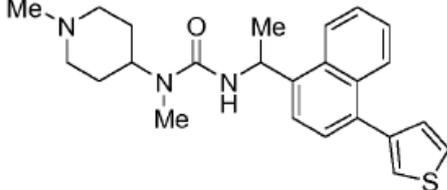
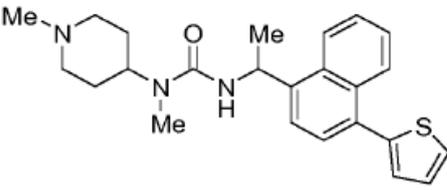
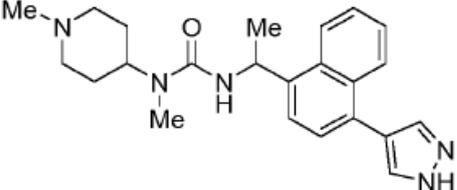
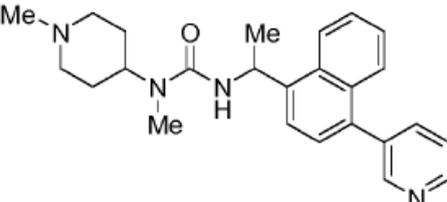
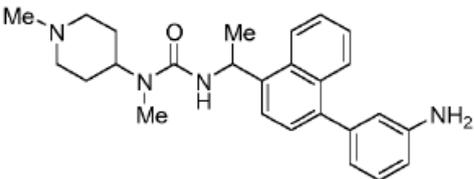
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0616 |  | <p>IC₅₀=132 nMEC₅₀ =580 nM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |
| H0618 |  | <p>IC₅₀=40 nMEC₅₀ =130 nM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |
| H0623 |  | <p>IC₅₀=71 nMEC₅₀ >30 µM</p> | <p>H medio Poor M</p> | <p>No realizado</p> |
| H0610 |  | <p>IC₅₀=101 nMEC₅₀ >30 µM</p> | <p>H medio M medio</p> | <p>No realizado</p> |
| H0517 |  | <p>IC₅₀=19 nMEC₅₀ >30 µM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |
| H0518 |  | <p>IC₅₀=841 nMEC₅₀ >30 µM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |
| H0512 |  | <p>IC₅₀=495 nMEC₅₀ >30 µM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |

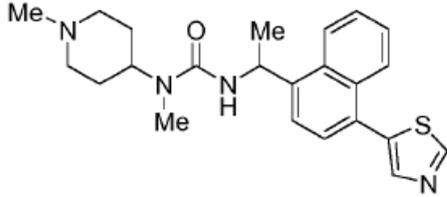
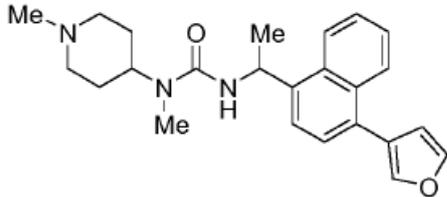
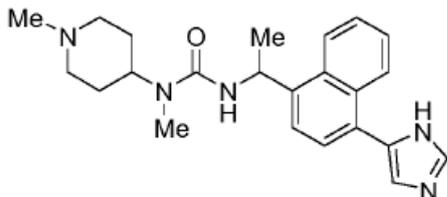
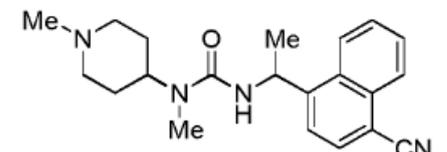
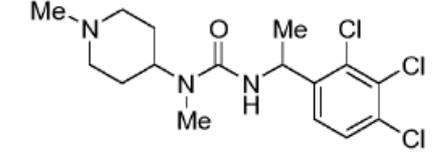
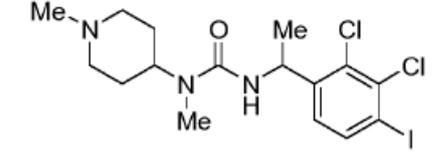
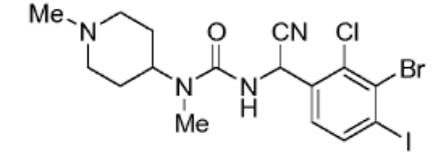
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0513 |  | $IC_{50}=544$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0514 |  | $IC_{50}=16$ $nMEC_{50}$ $=38nM$ | H medio M medio | No realizado |
| H0515 |  | $IC_{50}=40$ $nMEC_{50}$ $=885nM$ | No realizado | |
| H0520 |  | $IC_{50}=202$ $nMEC_{50}$ $=394nM$ | No realizado | No realizado |
| H0787 |  | $IC_{50}=12$ μM EC_{50} $=3 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0582 |  | $IC_{50}=15$ $nMEC_{50}$ $=20nM$ E_{max} $=2069$ | H medio M medio | |
| H0571 |  | $IC_{50}=154$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | No realizado | |

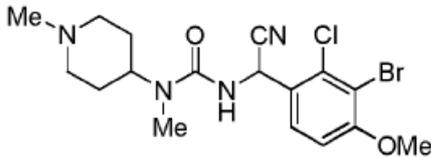
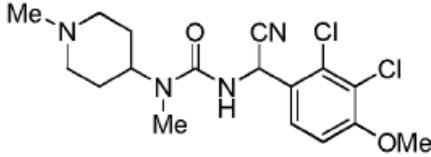
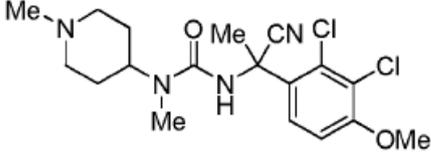
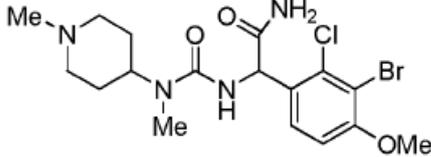
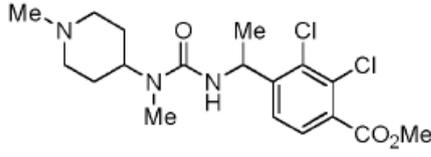
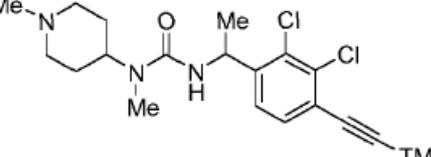
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|---|---|
| H0605 |  | $IC_{50}=31$ $nMEC_{50}=96$ nM $E_{max}=1833$ | No realizado | No realizado |
| H0573 |  | $IC_{50}=36$ $nMEC_{50}>30$ μ M | H alto M medio | PO: NSE (30 mg/kg) |
| H0574 |  | $IC_{50}=67$ $nMEC_{50}=81$ nM $E_{max}=2489$ | H medio M medio | No realizado |
| H0575 |  | $IC_{50}=32$ $nMEC_{50}=28$ nM $E_{max}=3533$ | H medio M medio | No realizado |
| H0576 |  | $IC_{50}=180$ $nMEC_{50}>30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0577 |  | $IC_{50}=233$ $nMEC_{50}>30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0591 |  | $IC_{50}=11$ $nMEC_{50}=126$ nM | H medio M medio | No realizado |

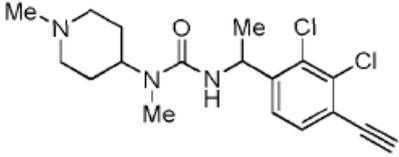
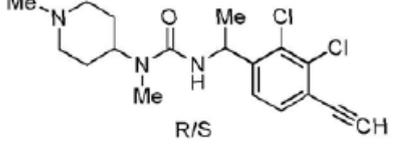
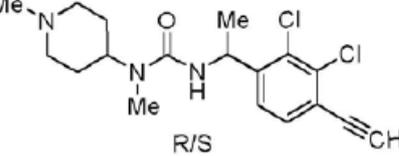
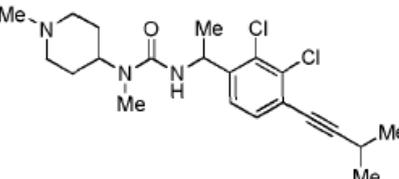
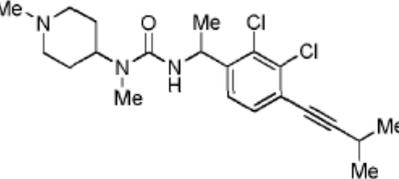
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0597 |  | $IC_{50} = 24$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H pobre M pobre | No realizado |
| H0598 |  | $IC_{50} = 63$ $nMEC_{50} = 271 nM$ | No realizado | No realizado |
| H0599 |  | $IC_{50} = 212$ $nMEC_{50} = 478 nM$ | No realizado | No realizado |
| H0790 |  | $IC_{50} = 35$ $nMEC_{50} = 32 nM$ $E_{max} = 2810$ | No realizado | No realizado |
| H0381 |  | $IC_{50} = 12$ $nMEC_{50} > 30 \mu M$ | H medio M medio | IP: Sin efecto |
| H0519 |  | $IC_{50} = 3$ $nMEC_{50} = 6 nM$ | H medio M medio | |
| H0629 |  | $IC_{50} = 3$ $nMEC_{50} = 1 nM$ $E_{max} = 5075$ | No realizado | No realizado |

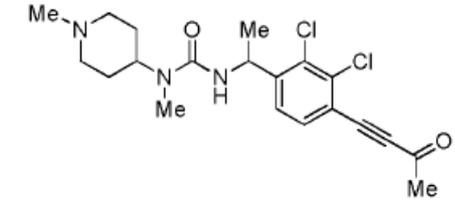
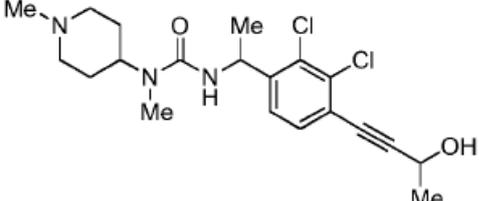
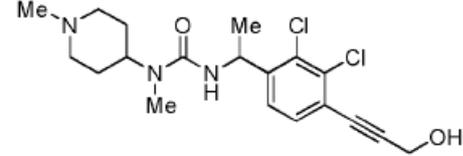
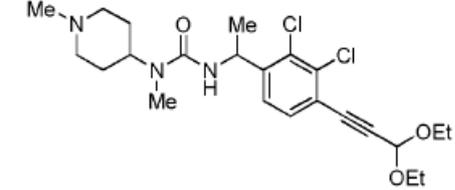
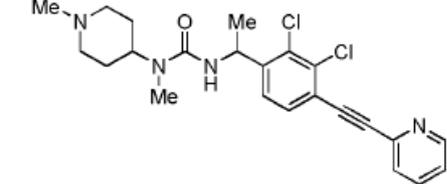
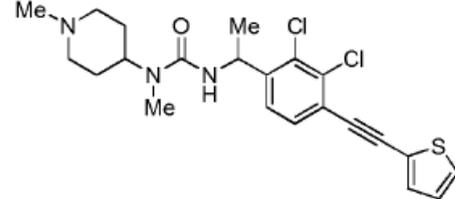
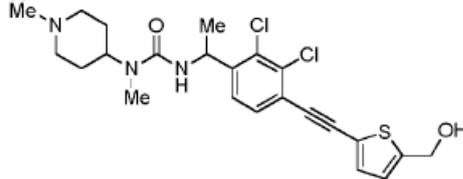
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0658 |  | $IC_{50} = 6$ $nMEC_{50} = 9$ nM $E_{max} = 2400$ | No realizado | No realizado |
| H0669 |  | $IC_{50} = 1$ $nMEC_{50} = 5$ nM $E_{max} = 4961$ | No realizado | No realizado |
| H0671 |  | $IC_{50} = 34$ $nMEC_{50} = 60$ nM $E_{max} = 3748$ | No realizado | No realizado |
| H0659 |  | $IC_{50} = 390$ $nMEC_{50} = 353$ nM $E_{max} = 200$ | No realizado | No realizado |
| H0521 |  | $IC_{50} = 20$ $nMEC_{50} = 19$ nM | No realizado | No realizado |
| H0602 |  | $IC_{50} = 8$ $nMEC_{50} > 30$ μM | No realizado | No realizado |

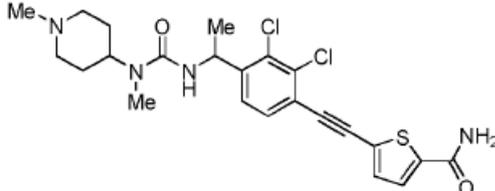
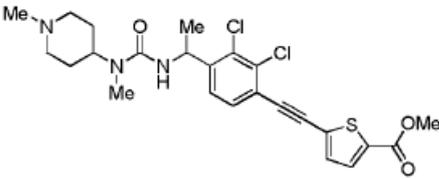
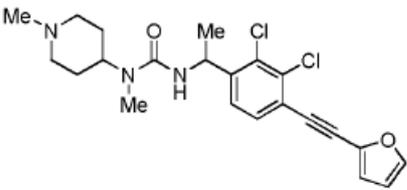
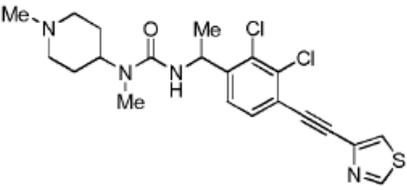
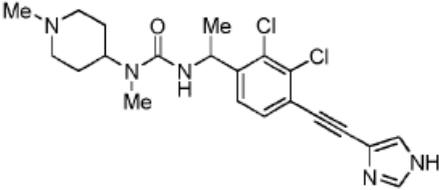
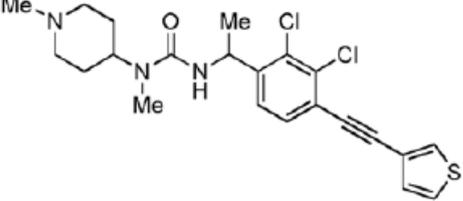
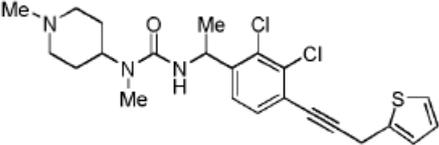
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|--|---|--|---|
| H0603 |  | $IC_{50}=2$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | H alto M alto | 71% inhibición a 1 h, actividad hasta 24 h (0.1mpk), 65% inhibición a 1 h; actividad hasta 24 hrs (1mpk), 34% inhibición a 1 h, actividad hasta 4h (10mpk); Inhibición en ratones alimentados después de ANAM PO-SC NSE |
| H0677 |  R/S (enantiómero individual) | $IC_{50}=5$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | H alto M medio | Inhib hasta 2h (10 mg/kg) PO: NSE |
| H0678 |  R/S (enantiómero individual) | $IC_{50}=55$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | H medio M medio | 78% inhibición a 1 h, actividad hasta 24h (10 mg/kg). PO: sin efecto |
| H0832 |  R/S | $IC_{50}=11$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | | |
| H0852 |  R/S | $IC_{50}=22$ $nMEC_{50}$ $=18 nM$ $E_{max} = 1683$ | No realizado | No realizado |

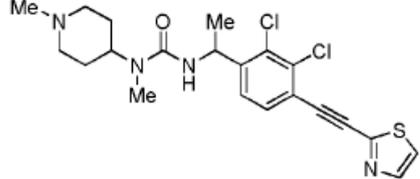
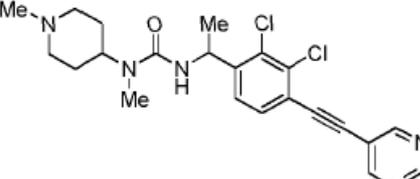
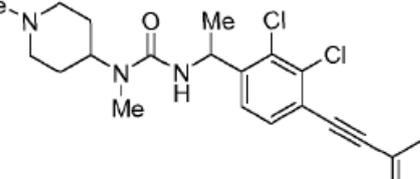
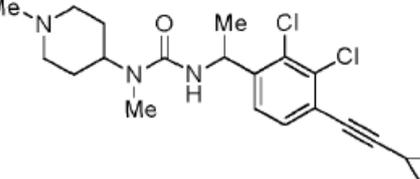
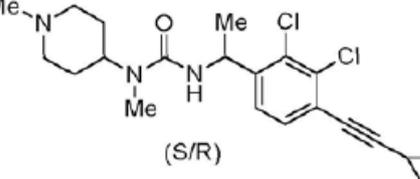
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0701 |  | IC ₅₀ =20 nMEC ₅₀ >30 μM | H bajo M bajo | No realizado |
| H0733 |  | IC ₅₀ =95 nMEC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |
| H0755 |  | IC ₅₀ =12 nMEC ₅₀ =10 nM E _{max} = 2196 | No realizado | No realizado |
| H0757 |  | IC ₅₀ =159 nMEC ₅₀ = 654nM E _{max} = 2704 | No realizado | No realizado |
| H0734 |  | IC ₅₀ =202 nMEC ₅₀ >30 μM | No realizado | No realizado |
| H0737 |  | IC ₅₀ = 13 nMEC ₅₀ >30 μM | H alto M alto | 75% inhibición a 1 h, actividad hasta 4 h (10 mg/kg) PO: NSE |
| H0775 |  | IC ₅₀ =74 nMEC ₅₀ >5 μM | No realizado | No realizado |

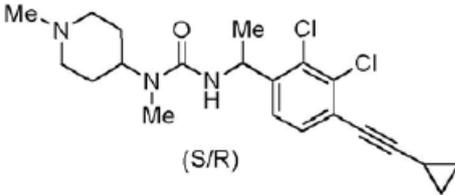
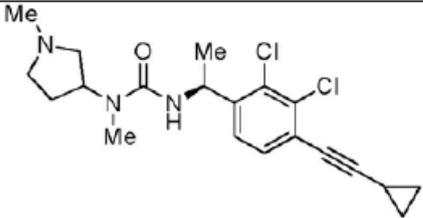
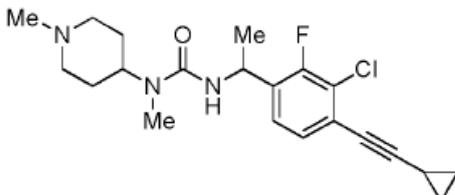
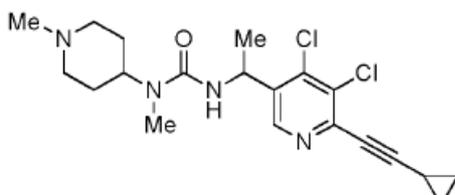
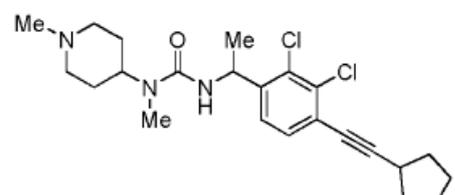
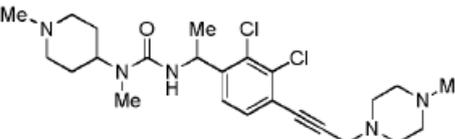
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|---|--|
| H0776 |  | <p>IC₅₀=120 nMEC₅₀ >4 μM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |
| H0779 |  | <p>IC₅₀=429 nMEC₅₀ = 4 μM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |
| H0762 |  | <p>IC₅₀= 5 nMEC₅₀ >30 μM</p> | <p>H alto M alto</p> | <p>93% inhibición a 1 h, actividad hasta 4 h (10 mg/kg) PO ratones y rata: NSET</p> |
| H0751 |  | <p>IC₅₀= 6 n M EC₅₀ = 62 nM E_{max} = 1267</p> | <p>H alto M alto</p> | <p>91% inhibición at 1 h, actividad hasta 24 h (10 mg/kg) PO ratones y rata (+ANA): sin efecto</p> |
| H0763 |  | <p>IC₅₀= 835 nM EC₅₀>30 μM</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |
| H0759 |  | <p>IC₅₀= 7 nMEC₅₀ >30 μM</p> | <p>H alto M alto</p> | <p>85% inhibición a 1 hr, actividad hasta 8 h (10 mg/kg) PO: sin efecto</p> |
| H0785 |  | <p>IC₅₀= 33 nMEC₅₀ = 90 nM E_{max} = 2869</p> | <p>No realizado</p> | <p>No realizado</p> |

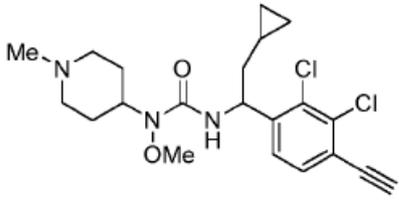
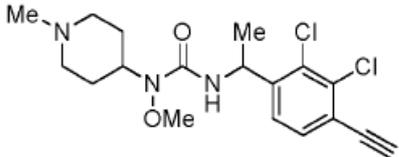
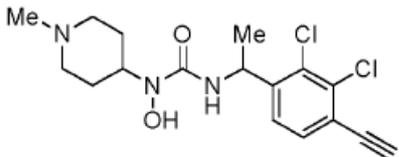
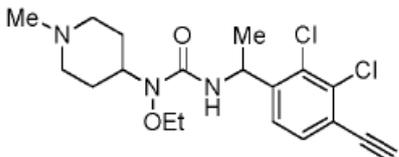
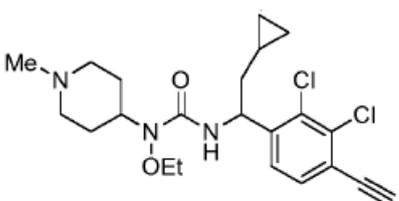
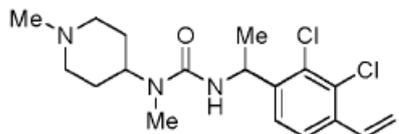
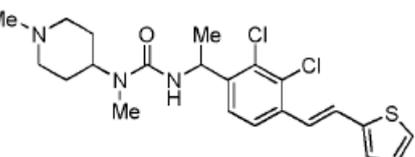
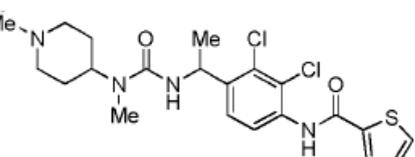
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0754 |  | IC ₅₀ = 11 nMEC ₅₀ >30 µM | H alto M alto | 74% inhibición a 1 h; actividad hasta 24h (10 mg/kg) PO y PO+ANAM: sin efecto |
| H0753 |  | IC ₅₀ = 60 nMEC ₅₀ >30 µM | No realizado | No realizado |
| H0609 |  | IC ₅₀ =517 nMEC ₅₀ >30 µM | No realizado | No realizado |
| H0764 |  | IC ₅₀ =10 nMEC ₅₀ = 14 nM E _{max} = 1352 | H alto M alto | 91% inhibición a 1 h, actividad hasta 24 h (10 mg/kg) PO: 70% inhibición a 2 h (30 mg/kg), actividad hasta 24 h PO+ANAM: inhib hasta 24h SC: 53% inhibición a 1 h; (30 mg/kg) |
| H0818 |  <p>(S/R) (enantiómero individual)</p> | IC ₅₀ =1.7 nMEC ₅₀ = 3.5 nM E _{max} = 1915 | No realizado | 22% inhib a 4 h, 30 mg/kg PO ratones en ayunas |

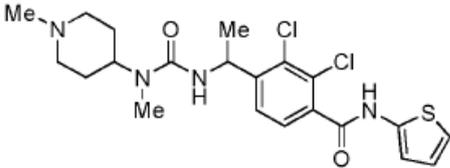
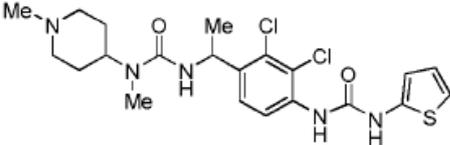
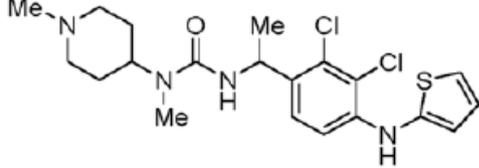
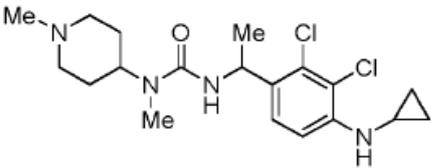
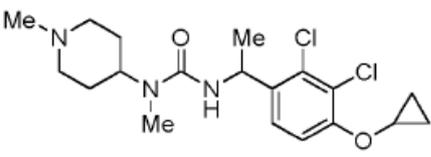
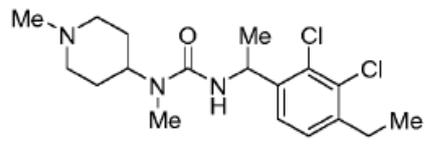
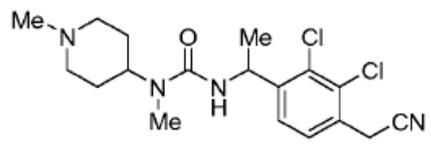
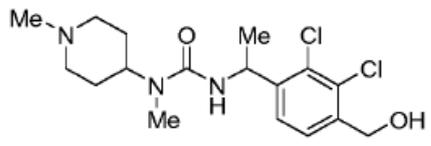
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0819 |  <p>(S/R) (enantiómero individual)</p> | $IC_{50}=65$ $nMEC_{50}=140$ nM $E_{max}=1419$ | No realizado | 30 mg/kg PO fasted ratones NSE |
| H0838 |  <p>(mezcla de diastereoisómeros)</p> | $IC_{50}=4$ $nMEC_{50}=21$ nM $E_{max}=1340$ | No realizado | 205% de aumento a 2h, actividad hasta 8 h, 30 mg/kg PO ratones |
| H0855 |  | $IC_{50}=256$ $nMEC_{50}>30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0884 |  | $IC_{50}=197$ $nMEC_{50}>30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0811 |  | $IC_{50}=36$ $nMEC_{50}=95$ nM $E_{max}=1320$ | No realizado | No realizado |
| H0812 |  | $IC_{50}=1.2$ μ M $EC_{50}=1.5$ μ M $E_{max}=871$ | No realizado | No realizado |

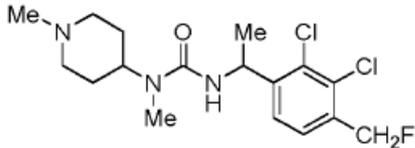
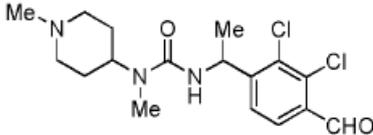
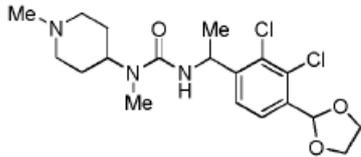
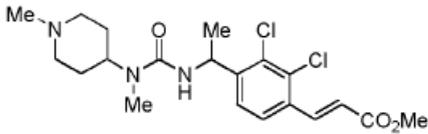
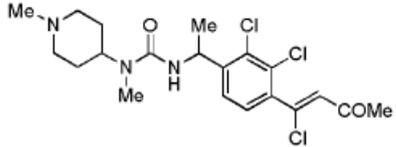
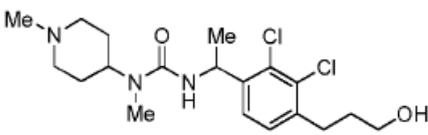
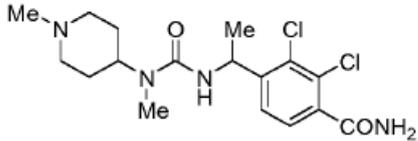
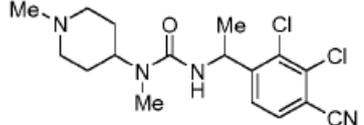
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|--|--|---|
| H0740 |  | IC ₅₀ = 7 nMEC ₅₀ = 1.5 nM E _{max} = 3620 | No realizado | No realizado |
| H0742 |  | IC ₅₀ = 54 nMEC ₅₀ > 30 µM | No realizado | No realizado |
| H0745 |  | IC ₅₀ = 57 nMEC ₅₀ = 97 nM E _{max} = 2391 | No realizado | No realizado |
| H0749 |  | IC ₅₀ = 111 nMEC ₅₀ = 397 nM E _{max} = 1554 | No realizado | No realizado |
| H0744 |  | IC ₅₀ = 33 nMEC ₅₀ = 45 nM E _{max} = 3536 | No realizado | No realizado |
| H0626 |  | IC ₅₀ = 4 nMEC ₅₀ = 15 nM E _{max} = 3835 | No realizado | No realizado |
| H0767 |  | IC ₅₀ = 37 nMEC ₅₀ > 30 µM | H alto M alto | 88% inhibición a 1 h, actividad hasta 4 h (10 mg/kg) PO: NSE |
| H0772 |  | IC ₅₀ = 3 nMEC ₅₀ = 7 nM E _{max} = 3569 | No realizado | No realizado |

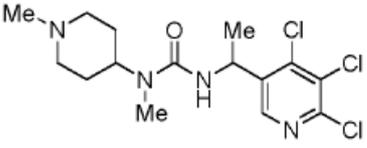
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0773 |  | $IC_{50}=608$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0784 |  | $IC_{50}=529$ $nMEC_{50}$ $>30 \mu M$ | No realizado | No realizado |
| H0777 |  | $IC_{50}=715$ $nMEC_{50}$ $= 600 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 2288 | No realizado | No realizado |
| H0846 |  | $IC_{50}=170$ $nM = 130$ $E_{max} =$ 3815 | No realizado | No realizado |
| H0875 |  | $IC_{50}=91$ $nMEC_{50}$ $= 50 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 3751 | No realizado | No realizado |
| H0628 |  | $IC_{50}=59$ $nMEC_{50}$ $= 101 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 4433 | No realizado | No realizado |
| H0630 |  | $IC_{50}=3$ $nMEC_{50}$ $= 9 \text{ nM}$ $E_{max} =$ 4714 | H alto M alto | No realizado |
| H0633 |  | $IC_{50}=3$ $nMEC_{50}$ $= 15 \text{ nM}$ | H alto M alto | No realizado |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica (H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|-----------------|---|---|--|---|
| H0634 |  | $IC_{50} = 13$ $nMEC_{50} = 37$ nM | No realizado | No realizado |
| H0640 |  | $IC_{50} = 103$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |
| H0645 |  | $IC_{50} = 133$ $nMEC_{50} = 287$ nM $E_{max} = 2761$ | No realizado | No realizado |
| H0641 |  | $IC_{50} = 18$ $nMEC_{50} = 35$ nM $E_{max} = 1690$ | No realizado | No realizado |
| H0702 |  | $IC_{50} = 96$ $nMEC_{50} = 1.1$ μ M $E_{max} = 1940$ | No realizado | No realizado |
| H0643 |  | $IC_{50} = 22$ $nMEC_{50} = 83$ nM $E_{max} = 2660$ | No realizado | No realizado |
| H0522 |  | $IC_{50} = 201$ $nMEC_{50} = 200$ nM | No realizado | No realizado |
| H0523 |  | $IC_{50} = 668$ $nMEC_{50} > 30$ μ M | No realizado | No realizado |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Actividad | Estabilidad metabólica(H = Humano; M = Ratón) | Ingesta de alimentos de ratón (% de inhibición; Dosis como mg/kg i.p.)* |
|--------------------------------|---|---|---|---|
| H0876 |  | IC ₅₀ =130 nMEC ₅₀ >30 µM | No realizado | No realizado |
| *NSE: Sin efecto significativo | | | | |

Ejemplo C**20 Efecto de los antagonistas de grelina de Fórmula I sobre los hiperfagia compulsiva en ratas hembra no en celo**

En este ejemplo, se probó el potencial terapéutico de los compuestos para determinar su capacidad para inhibir los hiperfagia compulsiva. El modelo animal usado se desarrolló para explorar la combinación de restricción alimentaria y estrés. Los resultados que se divulgan a continuación muestran que las ratas hembra sometidas a ciclos de restricción y exposición de alimentos, el día de la prueba, a alimentos altamente palatables (HPF) durante 15 minutos sin tener acceso a ellos, mostraron un aumento pronunciado y estadísticamente significativo en la ingesta de HPF. Considerando la fiabilidad y la robustez de este modelo, se adoptó para probar los compuestos de la invención. El topiramato, usado como compuesto de referencia, confirmó su efecto inhibitorio en este procedimiento. Además, los resultados muestran que, después de la administración aguda, H0900, H0816 y H0847, se mostraron episodios de hiperfagia compulsiva reducidos en el grupo R + S. H0860, a las dosis consideradas, no redujo significativamente la ingesta de HPF en animales expuestos al mismo procedimiento.

Animales y alojamiento:

Se usaron un total de N=117 ratas hembra Sprague-Dawley de 52 días de edad (175-200 g). Las ratas se aclimataron en jaulas individuales con paredes metálicas; el suelo y la pared frontal estaban hechas de rejilla metálica. Las dimensiones del suelo de la jaula son de 30 cm x 30 cm; la jaula mide 30 cm de altura. Se colocó una puerta frontal (30 cm x 20 cm) hecha de rejilla metálica en la pared anterior de la jaula para acceder al interior de la jaula; la parte restante de la pared frontal estaba equipada con una bureta para beber.

Las ratas se mantuvieron en una habitación a temperatura (20-22° C) y humedad (45-55%) constantes en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luces encendidas a las 08:00 am) con comida y agua a voluntad. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la Directiva de la Comunidad Europea para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

Dietas:

A las ratas se les ofrecieron gránulos de comida, 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italia (2,6 kcal/g). El alimento altamente palatable (HPF) se preparó mezclando:

- a) Crema de chocolate Nutella Ferrero (5,33 kcal/g; 56%, 31% y 7%, respectivamente, de carbohidratos, grasas y proteínas): 52%
- b) pellets de alimentos molidos 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italia: 33%
- c) agua: 15%

Diseño experimental:

Las ratas se emparejaron por peso en uno de dos grupos, por lo que no hubo una diferencia significativa en el peso corporal medio entre los grupos:

- Grupo 1: no restringido y no expuesto a estrés (R + NS): N=9
- Grupo 2: restringido y expuesto a estrés (R + S): N=108

Una vez asignadas a uno de estos grupos, las ratas permanecieron en ese grupo durante todo el estudio.

Las ratas expuestas a estrés se aclimataron en habitaciones diferentes a las del grupo no expuesto al estrés.

Las ratas se expusieron a 3 ciclos consecutivos de 8 días seguidos de la prueba final el día 25:

- 5 a) el grupo de control (NR + NS) tuvo comida a voluntad durante 4 días, los días 5-6 recibió comida + HPF durante 2 h; en los días 7-8 tuvo comida a voluntad; el día 25 no se expuso a estrés;
 b) el segundo grupo (R + S) tuvo comida restringida al 66% de la ingesta normal durante 4 días, se le ofreció comida y HPF (2 h) los días 5-6 y sólo comida los días 7-8; el día 25 no se expuso a estrés.

10 El ciclo de 8 días se repitió tres veces, pero en el tercer ciclo los animales no tuvieron acceso a HPF.

Por el último día de realimentación, el peso corporal y la ingesta de alimentos de las ratas restringidas no eran estadísticamente diferentes de los de las ratas no restringidas, excluyendo por tanto el efecto potencialmente confuso del hambre o el déficit de energía.

15 Se registraron diariamente los pesos corporales y la ingesta de alimentos. La ingesta de alimentos se expresa como kilocalorías medias por kilogramo ingerido \pm SEM.

El día de la prueba (día 25), los animales se dividieron en los siguientes grupos, como se muestra en la Tabla 2:

20

Tabla 2

| Nº de Animales | Procedimiento | Tratamiento |
|----------------|---------------|---------------------|
| 8 | NR NS | Vehículo |
| 9 | R S | Vehículo |
| 9 | R S | H0816 3 mg/kg |
| 9 | R S | H0816 30 mg/kg |
| 9 | R S | H0860 3 mg/kg |
| 9 | R S | H0860 30 mg/kg |
| 9 | R S | H0847 3 mg/kg |
| 9 | R S | H0847 30 mg/kg |
| 9 | R S | H0900 3 mg/kg |
| 9 | R S | H0900 30 mg/kg |
| 9 | R S | Topiramato 60 mg/kg |

25

30

35

40

45 Los solicitantes (Micioni Di B et al. 2010) han informado que en la fase estral del ciclo ovárico, las ratas hembra no muestran BE en el modelo adoptado; mientras que en las otras tres fases del ciclo ovárico muestran BE sin diferencias significativas en la intensidad. Por lo tanto, inmediatamente después de la prueba el día 25, se recogieron frotis vaginales y se analizaron al microscopio para evaluar la fase ovárica, y los datos de ratas en la fase estral no se incluyeron en el análisis estadístico. Los frotis vaginales fueron analizados por un experimentador experimentado ciego a las condiciones del tratamiento.

50

El procedimiento de estrés:

55 Durante 15 min, el recipiente (taza de café de porcelana) que contenía HPF se colocó fuera de la jaula; el asa del recipiente estaba enganchada a la pared de alambre superior de la jaula en la parte hueca donde generalmente se ofrecen los gránulos de alimentos. En estas condiciones, el animal puede ver la taza en la que recibió HPF los días 5, 6, 13 y 14 de los dos primeros ciclos, puede ver en parte el propio HPF, y puede oler su olor. En este período de 15 minutos, la rata realiza movimientos repetidos de las patas delanteras, la cabeza y el tronco con el fin de obtener el HPF, pero no puede alcanzarlo. Las ratas se someten al procedimiento estresante entre las 10.00 y las 12.00 horas. Después de 15 min, la taza se coloca dentro de la jaula de las ratas en el grupo de estrés (R + S), de tal manera que el HPF se vuelve accesible para la rata.

60

Preparación del compuesto:

65 Se pesaron con precisión 100 mg de cada compuesto (H0816, H0860, H0847 y H0900) y se suspendieron en 13,33 ml de sal sódica de carboximetilcelulosa al 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lote 120M0216V). La

solución de dosis más baja se preparó mediante la dilución de una suspensión de 30 mg/ml con una solución de CMC al 0,5%. Se prepararon suspensiones nuevas el día de la prueba. El vehículo estaba compuesto por una solución de sal sódica de carboximetilcelulosa al 0,5% y se preparó disolviendo 1 g de CMC en 200 ml de agua destilada. Se pesaron con precisión 180 mg de topiramato y se suspendieron en 12 ml de solución de CMC al 0,5%. Los compuestos (vehículo y principios activos) se administraron por sonda en un volumen de 4 ml/kg de peso corporal una hora antes del acceso a HPF.

Análisis de los datos:

Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. y cada valor refleja el número medio de animales por grupo como se describe en la leyenda. Para la evaluación de los datos, se usó el análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba post-hoc (Bonferroni) cuando era apropiado. La significación estadística se estableció en $P < 0,05$. El software usado para los gráficos fue Origin 7.0. El software para el análisis estadístico fue SYSTAT 13.0

Modelo de hiperfagia compulsiva:

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

Efecto del topiramato sobre la hiperfagia compulsiva:

El ANOVA reveló una diferencia significativa en la ingesta de HPF de 2 h en las ratas R + S tratadas con topiramato a la dosis de 60 mg/kg [$F(1,11)=16,2$; $P < 0,01$]. Como se muestra en la Figura 2, las comparaciones post-hoc revelaron que el efecto del Topiramato fue estadísticamente significativo en todos los puntos temporales durante todo el período en el que se mostró BE.

Efecto del H0816 sobre la hiperfagia compulsiva:

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

Efecto del H0860 sobre la hiperfagia compulsiva:

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

Efecto del H0847 sobre la hiperfagia compulsiva:

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

Efecto del H0900 sobre la hiperfagia compulsiva:

El ANOVA reveló una diferencia significativa en la ingesta de HPF de 2 h en las ratas R + S tratadas con H0900 a las dosis de 3 y 30 mg/kg [$F(2,18)=12,2$; $P < 0,01$]. Como se muestra en la Figura 6, las comparaciones post-hoc revelaron que el efecto de H0900 (30 mg/kg) fue estadísticamente significativo ($P < 0,01$) en todos los puntos temporales para todo el período en el que se mostró BE. El tratamiento con H0900 (ambas dosis) no afectó el comportamiento total de los animales durante la prueba de 2 h.

Efecto del topiramato, H0816, H0860, H0847H0900 y vehículo sobre la ingesta de comida de 2 h durante la prueba de hiperfagia compulsiva:

El análisis estadístico indicó que la administración aguda de topiramato [$F(1,11)=0,9$; $P > 0,05$] o H0816

[F(2,19)=0,3; P>0,05] o H0900 [F(2,18)=2,2; P>0,05] no modificó la ingesta de alimento de 2 h. Como se muestra en la Figura 7A, la administración aguda de H0860 [F(2,19)=22,9; P<0,01] y H0847 [F(2,19)=3,9; P<0,05] aumentó significativamente la ingesta de alimentos de 2 h.

5 El análisis estadístico indicó que la administración aguda de topiramato [F(1,11)=0,00; P>0,05] o H0816 [F(2,19)=1,2; P>0,05] o H0900 [F(2,18)=2,7; P> 0,05] no modificó la ingesta de alimento de 24 h.

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

10

Efecto de H0816 sobre los hiperfagia compulsiva (segunda prueba):

Para confirmar el efecto de H0816 sobre BE, se realizó una segunda prueba después de diez días. De los 117 animales usados en este estudio, se usaron 53 (las mismas 8 ratas NR + NS y 45 ratas R + S) para la segunda prueba. Después de un día libre al final de la primera prueba, estos grupos de ratas recibieron un ciclo adicional de 8 días: el grupo NR + NS tuvo 8 días de comida a voluntad, mientras que el grupo R + S tuvo 4 días de comida restringida al 66% de la ingesta normal seguida de 4 días de alimento a voluntad. En este ciclo adicional, todos los grupos no tuvieron acceso a HPF. Al día siguiente, el grupo R + S estuvo expuesto a estrés, mientras que el grupo NR + NS no. En este día, se administraron H0816 (3, 10 y 30 mg/kg) y topiramato (60 mg/kg) o vehículo por sonda 1 h antes del acceso a HPF.

El ANOVA reveló una diferencia muy significativa en la ingesta de HPF de 2 h en los 2 grupos de ratas después de la administración del vehículo [F(1,12)=28,1; P<0,01]. La ingesta de HPF acumulada en el grupo R + S fue significativamente mayor que en los controles hasta 120 minutos después del acceso a ella (datos no mostrados). El análisis estadístico mostró una diferencia significativa en la ingesta de HPF de 2 h en las ratas R + S tratadas con topiramato a la dosis de 60 mg/kg [F(1,12)=47,1; P<0,01]. Las comparaciones post-hoc revelaron que el efecto del topiramato fue estadísticamente significativo en todos los puntos temporales, es decir, durante todo el periodo en el que se mostró BE (datos no mostrados).

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

El topiramato, incluido en el diseño experimental como control positivo, abolió completamente el episodio de BE a la dosis de 60 mg/kg. En el mismo experimento, H0900, H0816 y H0847 redujeron significativamente el comportamiento de BE en el grupo R + S, después de la administración aguda, lo que confirma el potencial terapéutico del antagonismo selectivo de GHS-R1a en la hiperfagia compulsiva.

En un segundo experimento, H0816 confirmó, dependiendo de la dosis, su efecto inhibitor selectivo sobre BE, sin efecto sobre la alimentación fisiológica. Sorprendentemente, H0847 y H0860 aumentaron significativamente la ingesta de alimento de 2 h y 24 h en los mismos animales, lo que sugiere un perfil no limpio como antagonista de GHS-R1a.

Ejemplo D

50 Caracterización del efecto de los compuestos de fórmula (I) sobre la autoadministración de etanol operante en ratas de Cerdeña Marchigian que prefieren el alcohol (msP)

En este experimento, las ratas msP (N=24) fueron capacitadas para autoadministrarse una solución de etanol al 10% (v/v) en sesiones diarias de 30 minutos bajo un programa de refuerzo de proporción fija 1 en el que cada respuesta resultó en la administración de 0,1 ml de fluidos. La capacitación continuó hasta que se logró un valor de referencia estable de respuesta al alcohol. En este punto, antes del inicio de los tratamientos, se entrenó a las ratas para los procedimientos de administración por sonda durante tres días consecutivos (fase de pretratamiento) durante los cuales recibieron el vehículo del fármaco. En este punto, los animales se probaron para determinar el efecto de los antagonistas de grelina sobre la autoadministración de etanol al 10% (v/v). Usando un diseño de cuadrado latino dentro del sujeto, el primer grupo de ratas msP (N=12) se probó para el efecto de H0847 (0,0, 1,0 y 3,0 mg/kg), mientras que el segundo (N=12) se trató con H0816 (0,0, 3,0 y 10,0 mg/kg).

Una vez finalizado el experimento, los animales se dejaron en sus jaulas domésticas durante varios días para eliminar los fármacos. Luego, se emplearon las mismas ratas para probar los compuestos antagonistas de grelina restantes H0900 (0,0, 3,0 y 30,0 mg/kg) y H0860 (0,0, 3,0 y 30,0 mg/kg). Una vez que se alcanzó una línea

65

de referencia de autoadministración estable, los tratamientos comenzaron de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales descritos para los fármacos probados anteriormente.

- 5 Todos los fármacos (o vehículos) se administraron por vía oral 1 hora antes del inicio de la sesión operante. Las respuestas en la palanca activaron el mecanismo de suministro pero no dieron como resultado el suministro de alcohol.

Animales y alojamiento:

- 10 Se utilizaron ratas machos de Cerdeña Marchigian (msP) que prefieren el alcohol (N=24). En el momento de los experimentos, su peso corporal oscilaba entre 350 y 400 g. Se alojaron 4 por jaula en una habitación con ciclo de 12:12 h luz/oscuridad inverso (luces apagadas a las 9:30 am), temperatura de 20-22° C y humedad del 45-55%. Se ofreció a las ratas acceso libre a agua del grifo y gránulos de comida (4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italia).
15 Todos los procedimientos se realizaron de conformidad con la Directiva del Consejo de la Comunidad Europea para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio y la Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de laboratorio.

Preparación del compuesto:

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

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

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

- 35 Las suspensiones se prepararon nuevas el día de la prueba. El vehículo estaba compuesto por una solución de sal sódica de carboximetilcelulosa al 0,5% y se preparó disolviendo 1g de CMC en 200 ml de agua destilada. El vehículo y los fármacos se administraron mediante sonda en un volumen de 4 ml/kg de peso corporal 1 hora antes del acceso a una solución de alcohol al 10%. Se preparó una solución de etanol al 10% (v/v) cada dos días diluyendo una solución de etanol al 95% (v/v) (F.L. CARSETTI snc-CAMERINO) en agua potable.

Equipo:

- 40 Las estaciones de autoadministración consistían de cámaras de acondicionamiento operante (Med Associate, Inc) encerradas en cubículos ambientales ventilados con atenuación de sonido. Cada cámara estaba equipada con un depósito para beber (capacidad de volumen: 0,2) colocado a 4 cm sobre el suelo de rejilla en el centro del panel frontal de la cámara, dos palancas retráctiles localizadas a 3 cm (una a la derecha y la otra a la izquierda) del receptáculo para beber y una luz de señal blanca localizada a 6 cm por encima de la palanca. Se
45 activó una bomba de infusión mediante respuestas en la palanca derecha, o activa, mientras que las respuestas en la palanca izquierda o inactiva se registraron pero no dieron como resultado la activación de la bomba. La activación de la bomba dio como resultado un suministro de 0,1 ml de líquido. Si se programó un tiempo de espera, se contabilizaron las presiones de palanca durante este período, pero no dieron lugar a infusiones adicionales. Un
50 ordenador compatible IBM controló el suministro de líquidos (activación de bomba de jeringuilla), presentación de estímulos visuales y registro de los datos de comportamiento.

Procedimientos experimentales:

- 55 Usando cámaras operantes de autoadministración (Med Associates), se entrenó a ratas msP para presionar la palanca para obtener alcohol al 10% (v/v) hasta que se alcanzó una línea de referencia estable de respuesta. Se realizaron 16 sesiones de entrenamiento de autoadministración para entrenar a los animales. Las sesiones operativas duraron 30 minutos y se llevaron a cabo una vez al día durante la fase oscura del ciclo de luz oscuridad. Se monitorizó la respuesta de la palanca activa e inactiva (control).

- 60 Una vez establecida la línea de referencia estable de autoadministración de alcohol, se administró a las ratas msP el vehículo o los compuestos de la invención a 2 dosis diferentes usando un diseño dentro del sujeto. Se monitorizó la respuesta de palanca activa e inactiva: los fármacos se inyectaron antes del inicio de la sesión de autoadministración, de acuerdo con la indicación.

- 65 El programa de refuerzo fue FR1-LITO (Proporción fija - 1 tiempo de espera de luz). Durante el tiempo de

espera de 5 segundos (después del RR reforzado) se encendió una luz de la casa. Las pruebas se realizaron de acuerdo con un diseño dentro del sujeto en el que el tratamiento farmacológico (dosis) se trató como factores repetidos. Se sometió a evaluación estadística el número total de palancas activas e inactivas que respondieron. Las pruebas de fármacos se realizaron cada cuatro días. Durante 2 días antes de cada prueba de fármacos, las ratas no se sometieron a sesiones de autoadministración de alcohol.

Análisis estadístico:

Los datos se analizaron mediante un ANOVA de un factor (tratamiento) para medidas repetidas. El análisis de varianza fue seguido por la prueba de Newman-Keuls cuando fue apropiado. La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

Como se muestra en la Figura 9, H0847 no tuvo ningún efecto sobre la respuesta operante para el alcohol [$F(2,11)=0.53$; $p > 0,05$]. Las respuestas en la palanca de control inactiva no se modificaron [$F(2,11)=0.53$; $p > 0,05$].

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

Como se muestra en la Figura 11, H0816 no tuvo ningún efecto sobre la respuesta operante para el alcohol [$F(2,11)=0,75$; $p > 0,05$]. Las respuestas en la palanca de control inactiva no se modificaron [$F(2,11)=0,30$; $p > 0,05$].

Como se muestra en la Figura 12, H0900 redujo significativamente la respuesta operante al alcohol [$F(2,11)=8,62$; $p < 0,01$]. El análisis post hoc reveló una reducción significativa de la autoadministración de alcohol después del tratamiento con 3 mg/kg ($*p < 0,05$) y 30 mg/kg ($**p < 0,01$). Las respuestas en la palanca de control inactiva no se modificaron [$F(2,11)=1,03$; $p > 0,05$].

En resumen, los datos muestran que, en ratas msP, la administración oral aguda de H0900 y H0860 indujo una disminución estadísticamente significativa en la autoadministración de etanol. Para H0900, el efecto se observó en las dos dosis probadas (3 y 30 mg/kg). Para H0860, solo la dosis más alta (30 mg/kg) redujo la autoadministración de etanol. Por el contrario, en las mismas condiciones experimentales, H0847 (1 o 3 mg/kg) y H0816 (3 o 10 mg/kg) no tuvieron efecto sobre las respuestas al etanol.

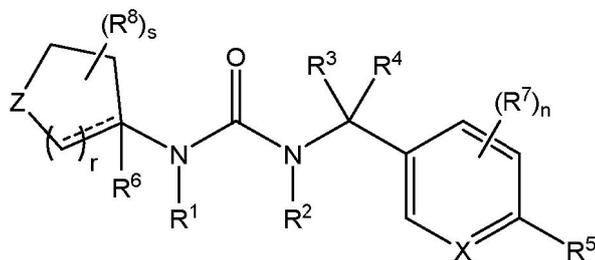
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

5

10

15



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20

una línea discontinua indica un enlace opcional;

X es CH;

Z es NR⁹;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, OH, o alcoxi C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, bencilo, OH, o alcoxi C₁₋₆, no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), y haloalquilo C₁₋₆;

25

R² es H;

R³ y R⁴ son cada uno, independientemente, H, CN, halo, CHO, CO₂H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilocicloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₆), CO₂(alquilo C₁₋₆), o CONR¹²R¹³;

o R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros;

30

R⁵ es piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o alquinilo C₂₋₆, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, CN, OH, NO₂, Si(CH₃)₄, CHO, y CO₂H, o CO(alquilo C₁₋₆), CO₂(alquilo C₁₋₆), NR¹⁴R¹⁵, NHCONR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, CH=NOH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

R⁶ es H;

R⁷ es halo;

35

R⁸ es metilo;

R⁹ es H, alquilo C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₅), CHO, CO₂H, o CO₂(alquilo C₁₋₆);

R¹² y R¹³ son cada uno, independientemente, H o alquilo C₁₋₆;

R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₆), CO(heteroarilo), heteroarilo, o cicloalquilo;

40

r es 2;

s es 0-4; y

n es 0-3.

45

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es N(alquilo C₁₋₆).

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es NCH₃.

50

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es CH₃, metoxi, etoxi o propoxi; o R¹ es bencilo opcionalmente sustituido con CO₂(alquilo C₁₋₆), y hidroxialquilo C₁₋₆.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₆, CN, alquilocicloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, CO₂(alquilo C₁₋₆), haloalquilo C₁₋₆ y CONH₂.

55

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho alquilo C₁₋₆ es metilo o etilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho alquilocicloalquilo C₁₋₆ es alquilociclopropilo C₁.

60

8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho hidroxialquilo C₁₋₆ es hidroxialquilo C₁ opcionalmente sustituido con un grupo bencilo sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho CO₂(alquilo C₁₋₆) es CO₂CH₃.

10. El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho haloalquilo C₁₋₆ es CF₃.

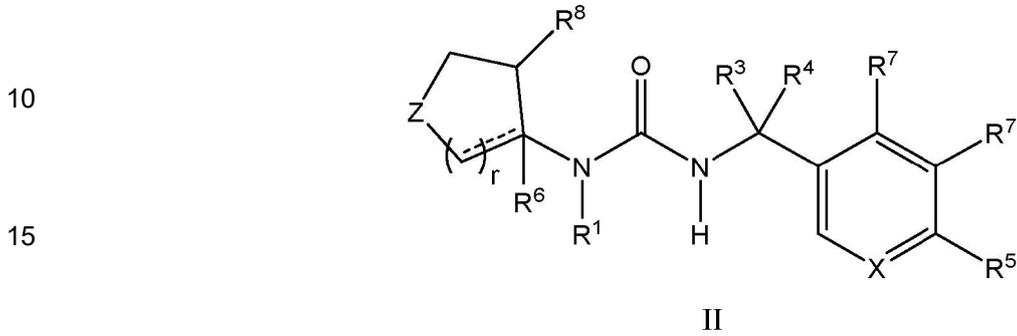
65

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de C al que están unidos

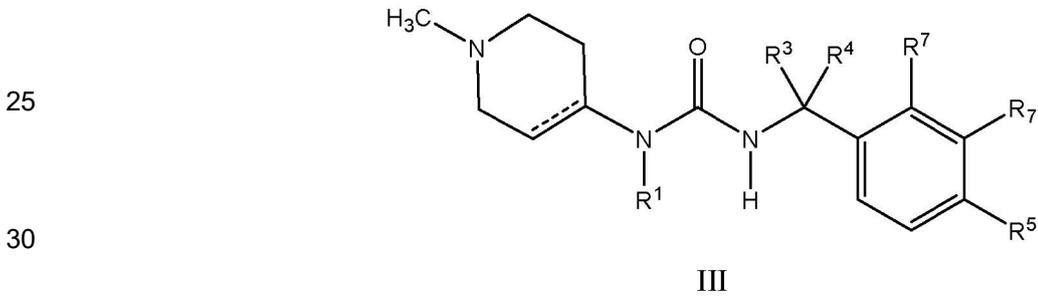
para formar un anillo de ciclopropilo o un anillo de tetrahidropiraniilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁷ es CL o F.

5 13. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula II o III:

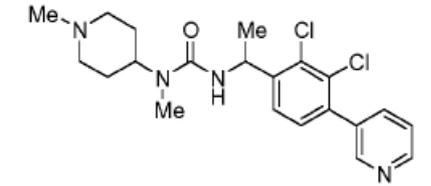
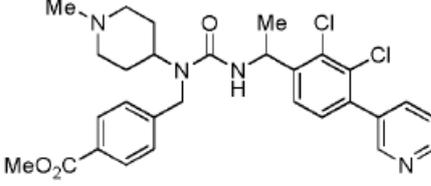
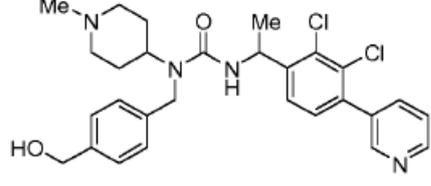
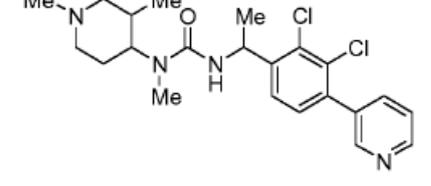
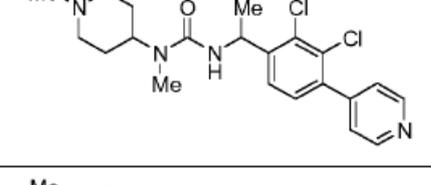
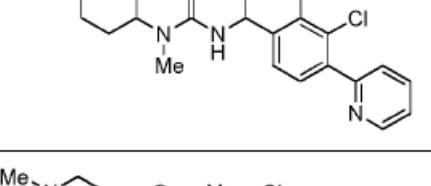
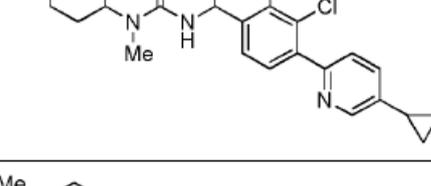
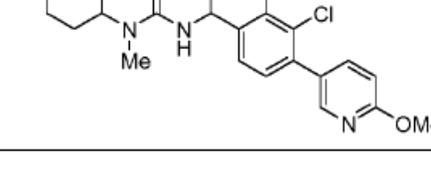


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

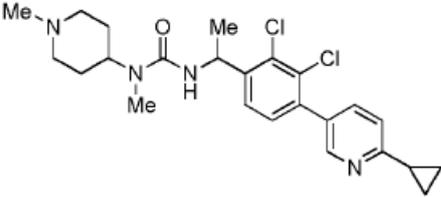
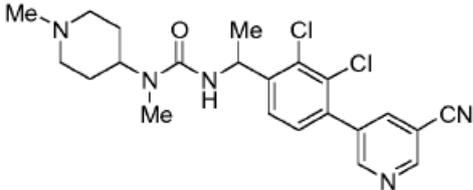
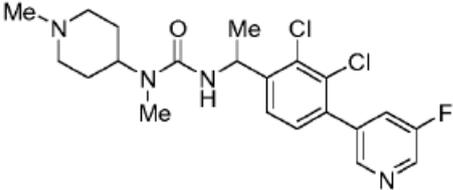
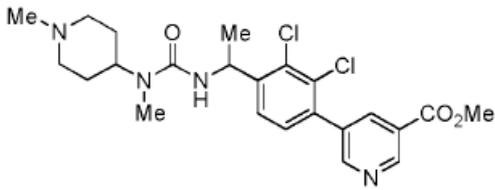
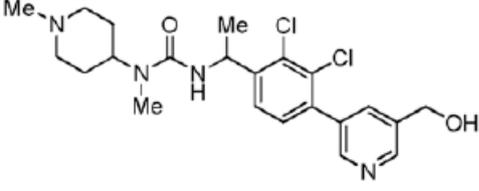
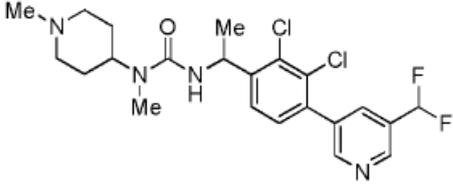
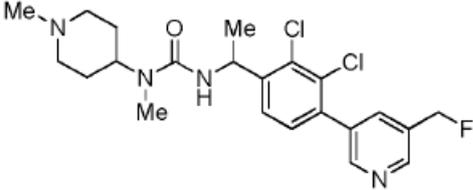


35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

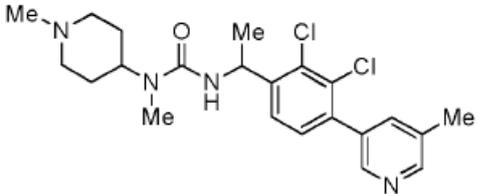
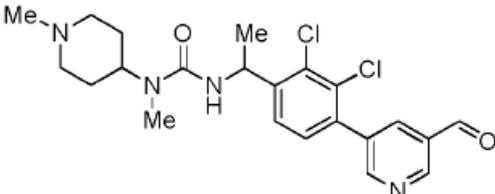
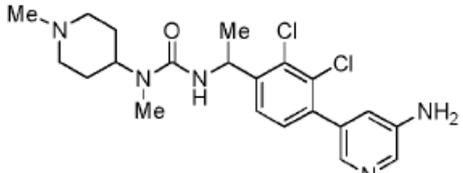
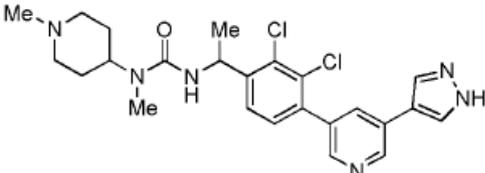
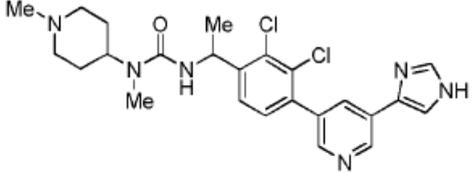
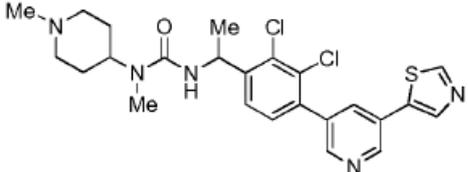
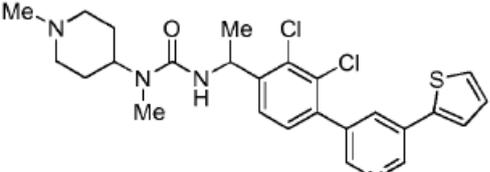
14. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de :

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0496 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0539 |  | metil 4-((3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il) ureido)metil)benzoato |
| H0546 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(4-(hidroximetil)benzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0527 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-metil urea |
| H0497 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0650 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0849 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0511 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |

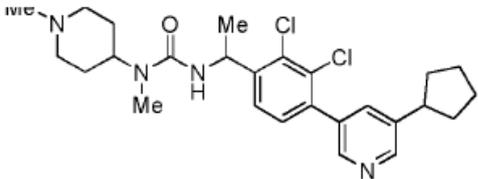
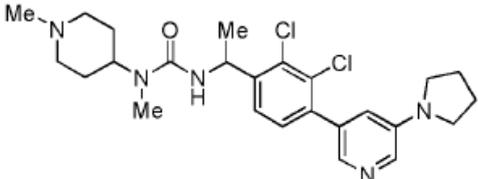
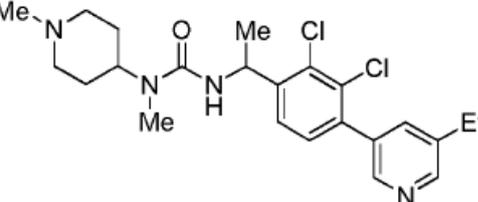
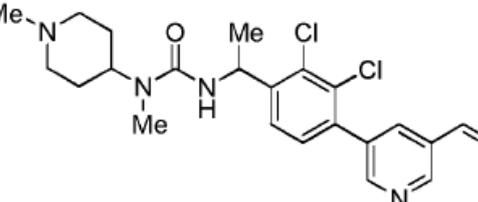
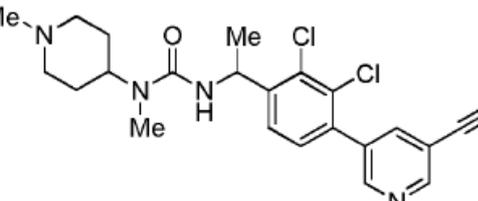
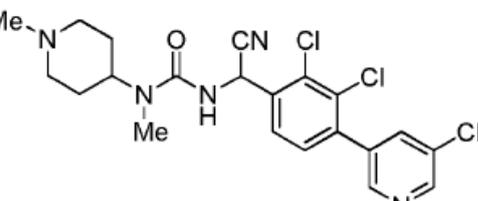
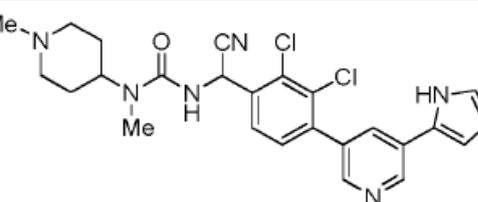
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0820 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0613 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0614 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0635 |  | metil 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil) nicotinato |
| H0636 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0637 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(difluorometil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0638 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(fluorometil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

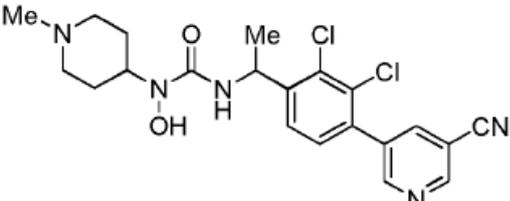
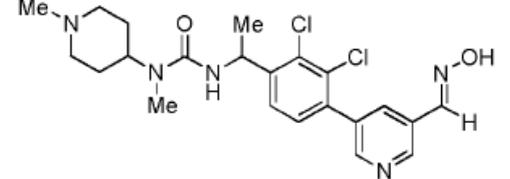
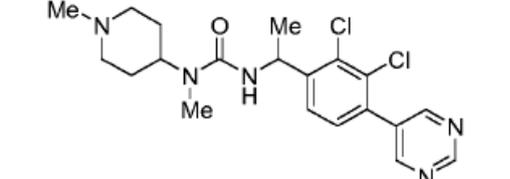
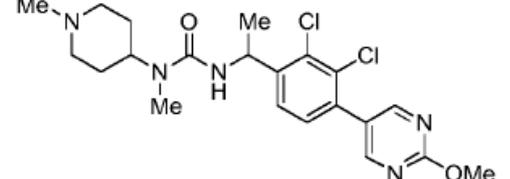
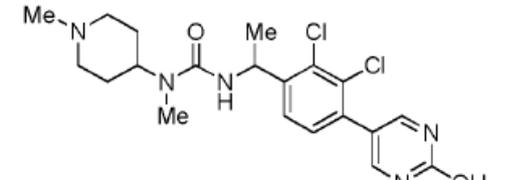
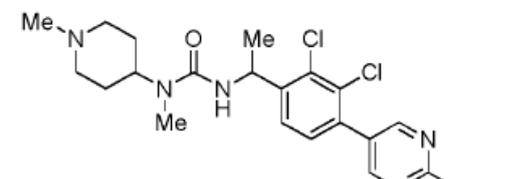
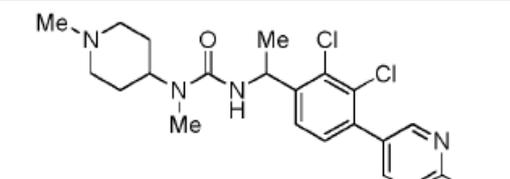
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0639 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-metilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0642 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-formilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0704 |  | 3-(1-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0707 |  | 3-(1-(4-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0711 |  | 3-(1-(4-(5-(1H-imidazol-4-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0716 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiazol-5-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0717 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiofen-2-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

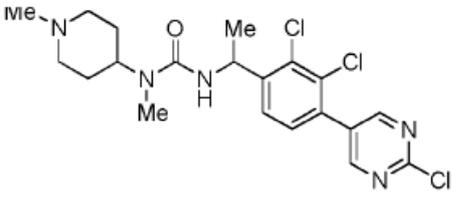
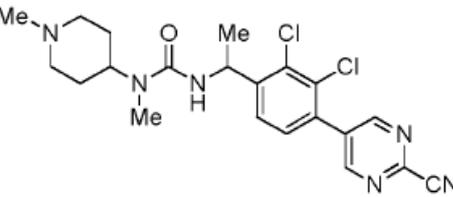
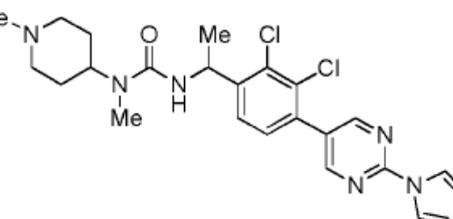
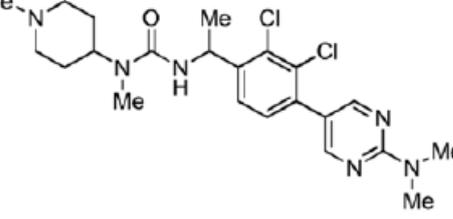
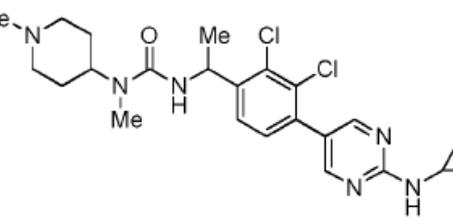
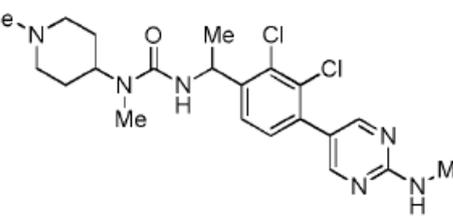
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0718 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-ciclopentilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0719 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0715 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-etilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0706 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-vinilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0710 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-etinilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0666 |  | 3-(ciano(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0739 |  | 3-((4-(5-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)-2,3-diclorofenil)(ciano)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

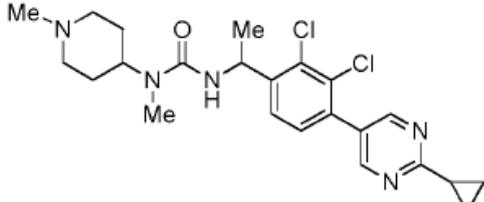
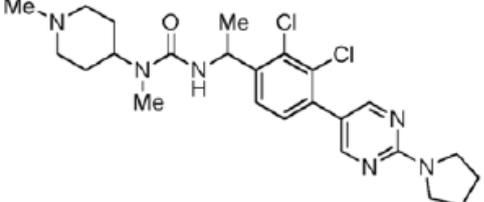
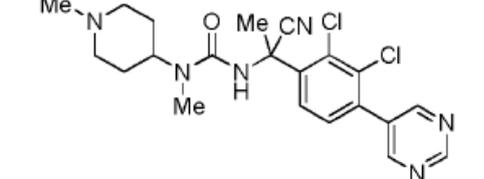
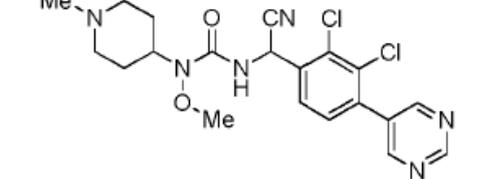
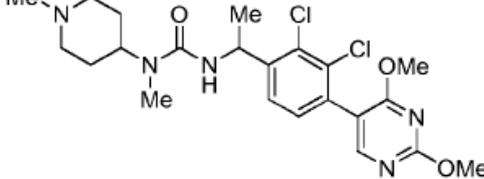
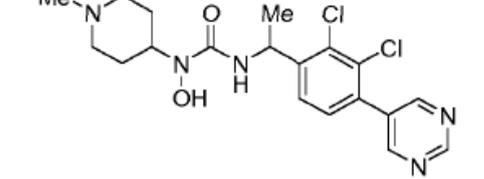
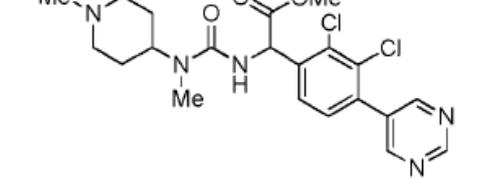
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0667 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0646 |  | (E)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-((hidroxiimino)metil)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0516 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0649 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0797 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0798 |  | 3-(1-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0800 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-fluoropirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

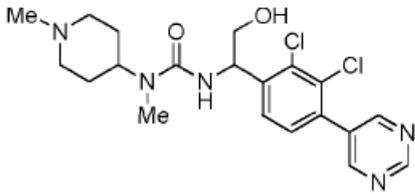
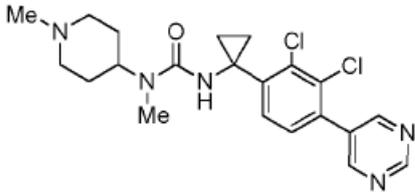
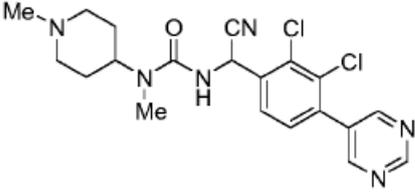
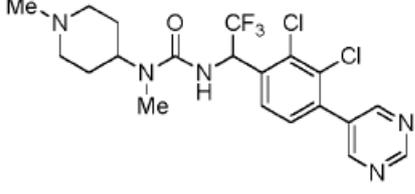
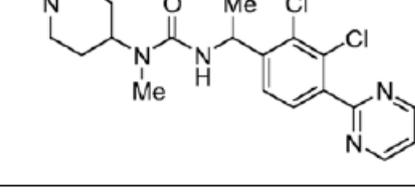
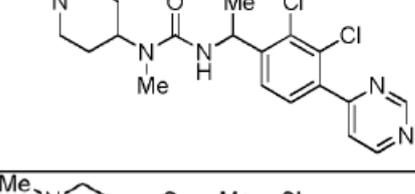
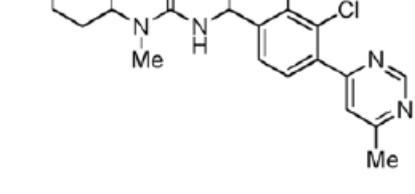
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0801 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-cloropirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0802 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-cianopirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0803 |  | 3-(1-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0804 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0805 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0806 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

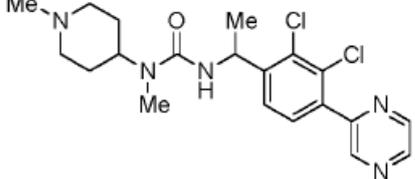
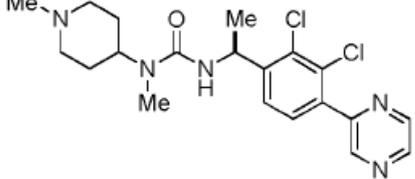
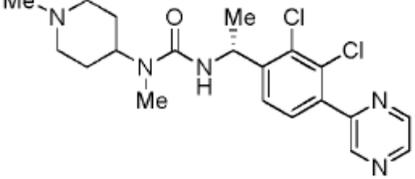
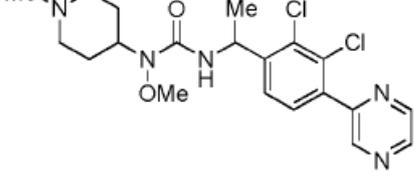
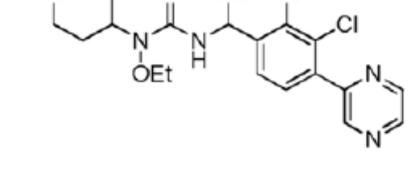
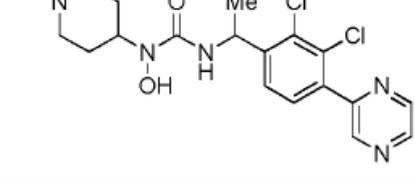
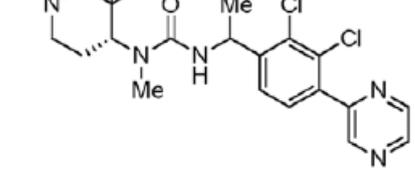
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0854 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0813 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0703 |  | 3-(1-ciano-1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0709 |  | 3-(ciano(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)metil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0663 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0624 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0662 |  | metil 2-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetato |

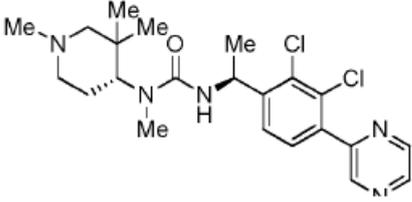
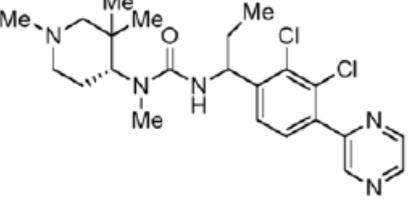
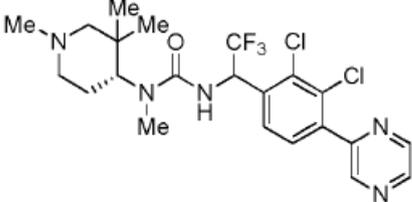
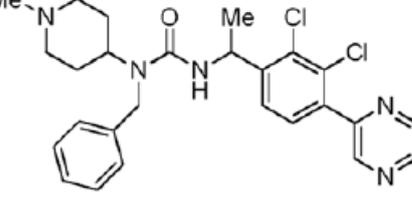
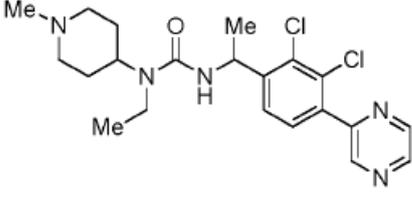
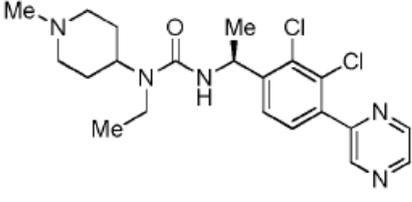
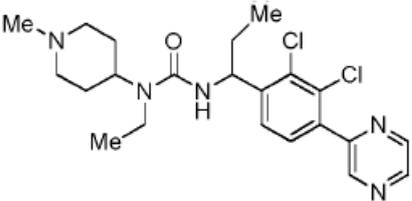
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0670 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0673 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil) ciclopropil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0631 |  | 3-(ciano(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il) fenil)metil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0686 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0619 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-2-il)fenil) etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0768 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-4-il)fenil) etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0808 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metilpirimidin-4-il) fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

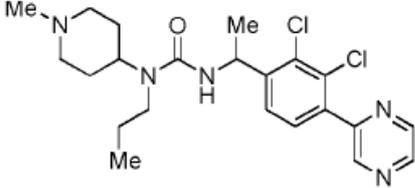
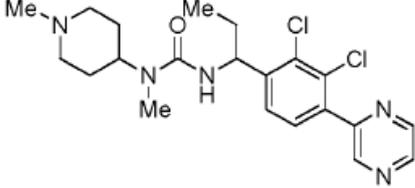
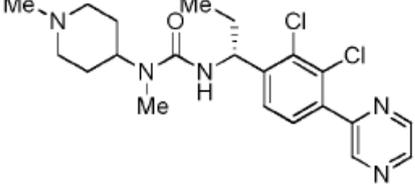
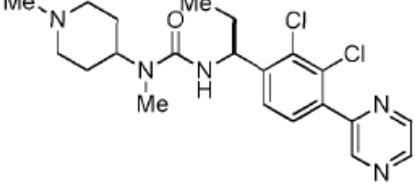
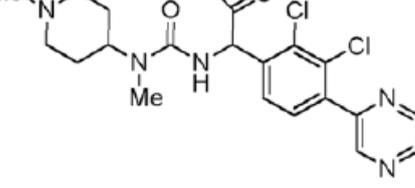
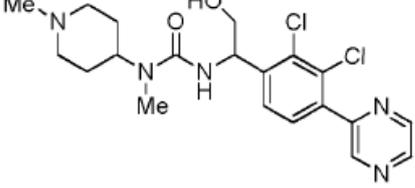
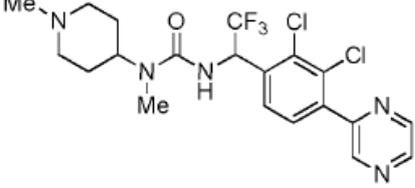
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0700 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0816 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0817 |  | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0743 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0750 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0756 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0824 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0890 |  | 3-((S)-1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |
| H0858 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |
| H0865 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |
| H0825 |  | 1-benzil-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0826 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0889 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0896 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

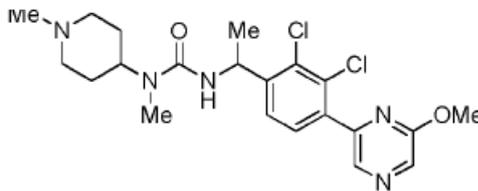
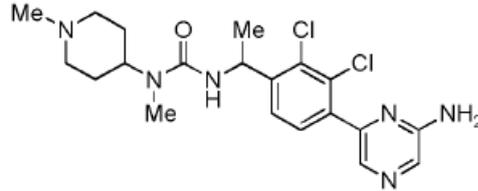
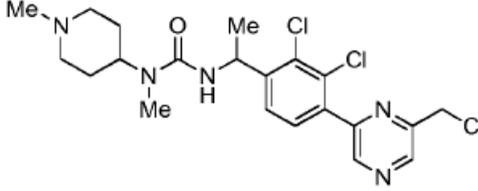
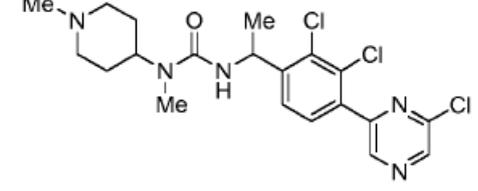
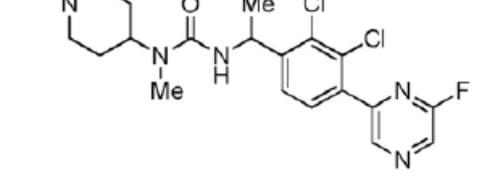
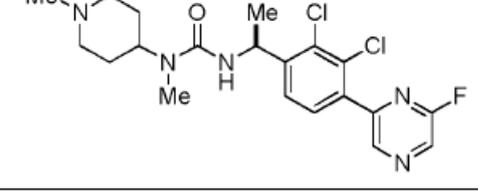
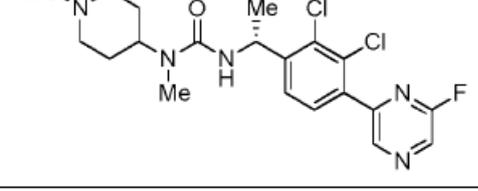
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0827 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-propilurea |
| H0829 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0859 |  | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (enantiómero individual) |
| H0860 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (enantiómero individual) |
| H0922 |  | metil 2-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)acetato |
| H0924 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0830 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

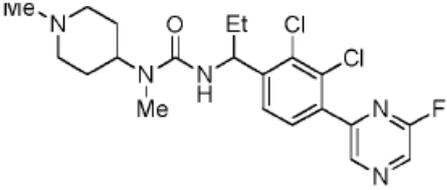
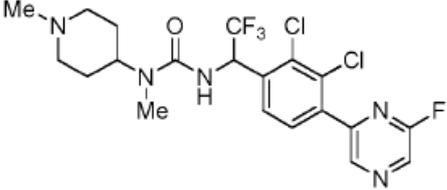
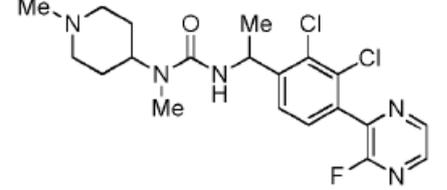
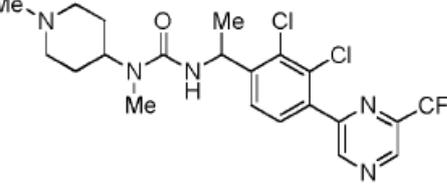
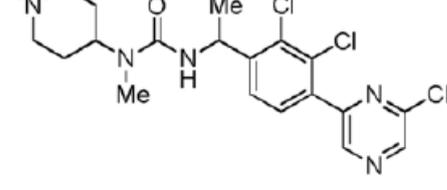
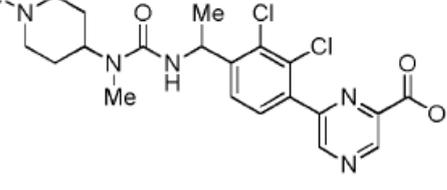
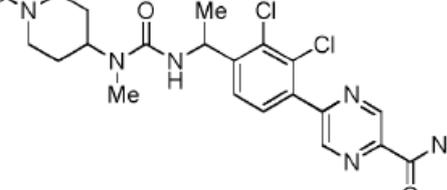
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|--------------------|---|
| H0899 | | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0900 | | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0909 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0856 | | 3-(1-(3-cloro-2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0815 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0831 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0843 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-((R)-1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0738 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0780 |  | 3-(1-(4-(6-aminopirazin-2-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0786 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-(clorometil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0791 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cloropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0795 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0847 |  | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0848 |  | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

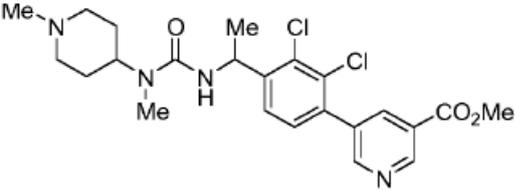
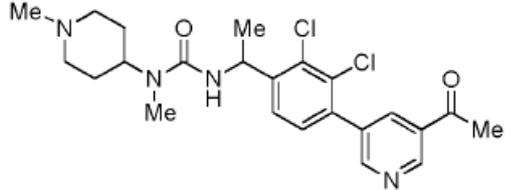
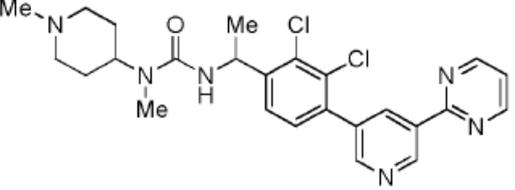
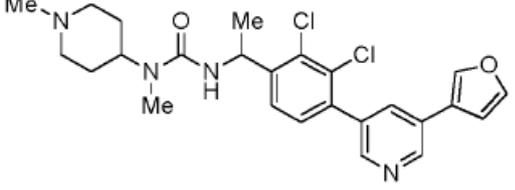
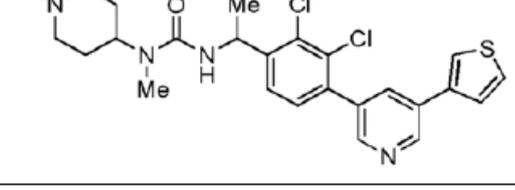
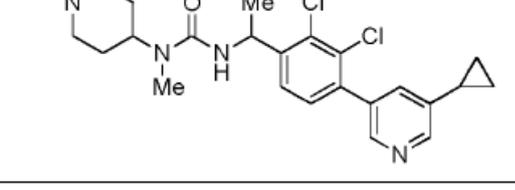
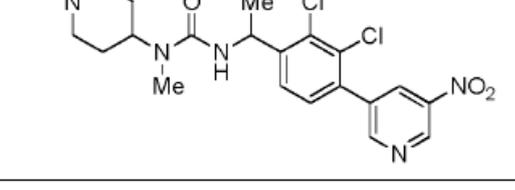
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0863 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0908 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0840 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0910 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0788 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cianopirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0789 |  | metil6-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazina-2-carboxilato |
| H0760 |  | 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazina-2-carboxamida |

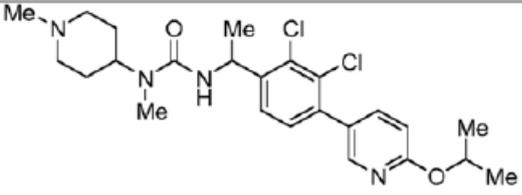
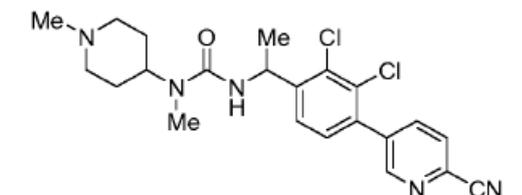
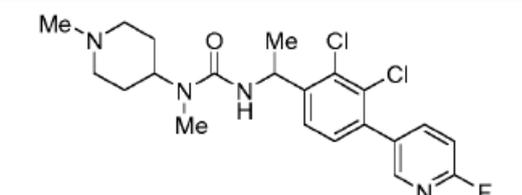
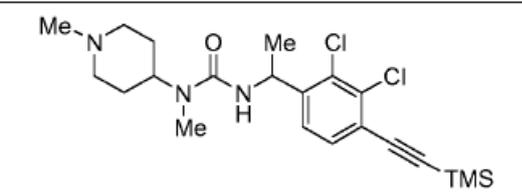
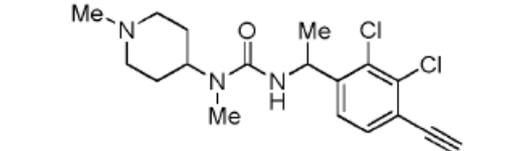
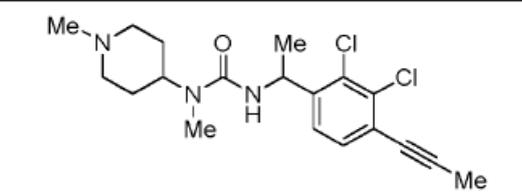
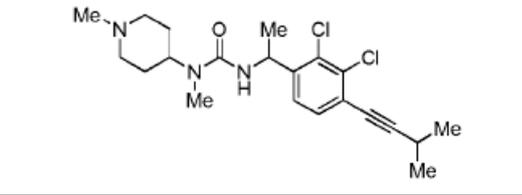
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|--------------------|--|
| H0769 | | metil 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)pirazina-2-carboxilato |
| H0771 | | 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida |
| H0770 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(hidroximetil)pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0729 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridazin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0783 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridazin-4-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0607 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0695 | | 3-(1-(4-(5-bromopiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

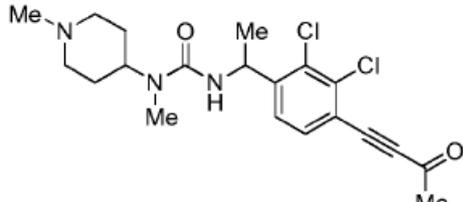
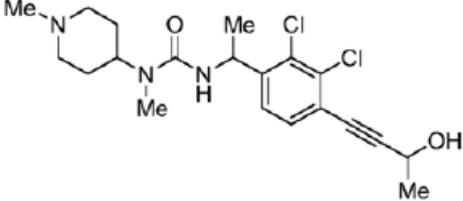
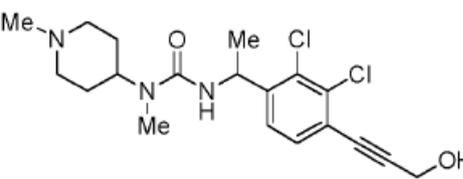
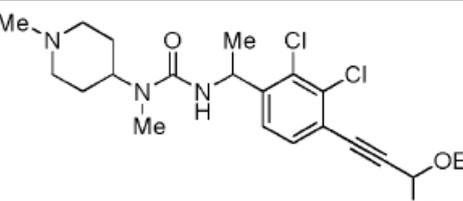
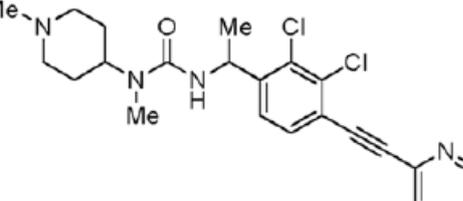
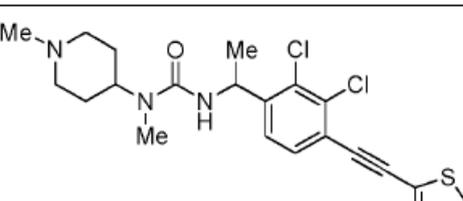
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0635 |  | metil 5-(2,3-dicloro-4-(1-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)etil)fenil) nicotinato |
| H0690 |  | 3-(1-(4-(5-acetilpiridin-3-il)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0735 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0746 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(furan-3-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0747 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-(tiofen-3-il)piridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0765 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0766 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(5-nitropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

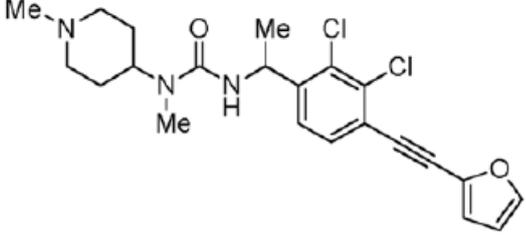
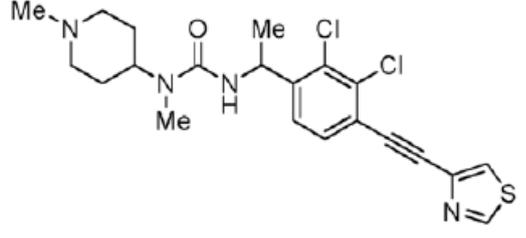
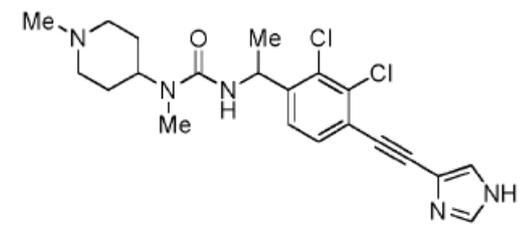
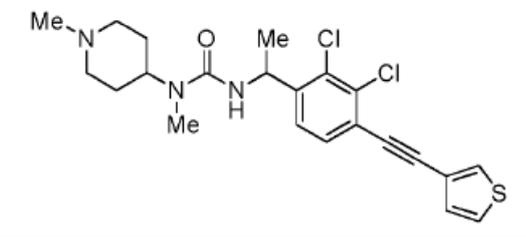
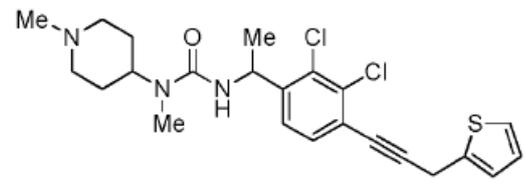
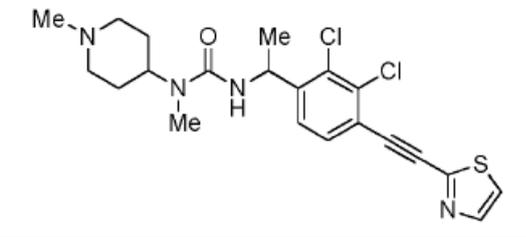
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0608 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-isopropoxipiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0616 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0618 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0602 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-((trimetilsilil)etil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0603 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etilfenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0832 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0852 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-metilbut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

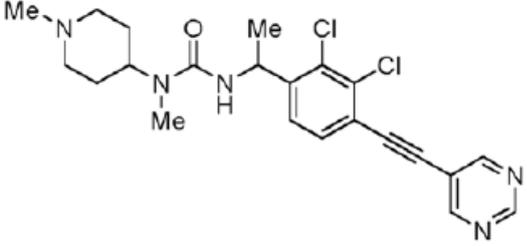
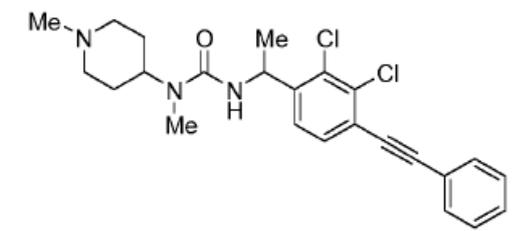
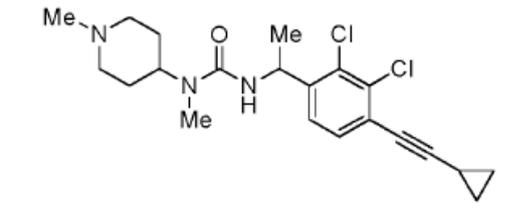
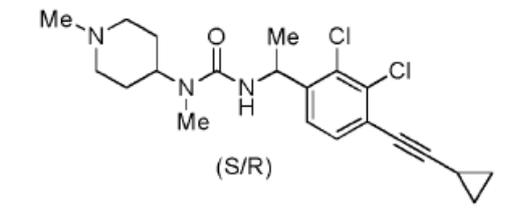
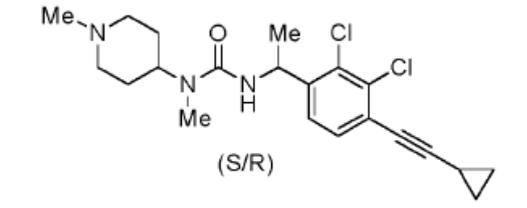
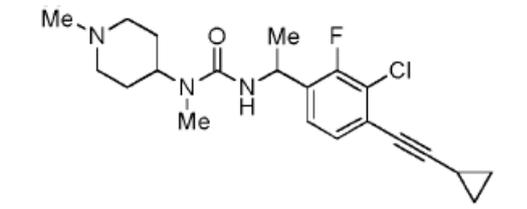
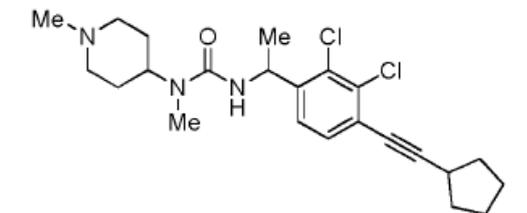
(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|---|
| H0701 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-oxobut-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0733 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-but-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0755 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0757 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3,3-dietoxi-prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0734 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(piridin-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0737 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|---|--|
| H0762 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(furan-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0751 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiazol-4-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0763 |  | 3-(1-(4-((1H-imidazol-4-il)etynil)-2,3-diclorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0759 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiofen-3-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0785 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(3-(tiofen-2-il)prop-1-in-1-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0754 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(tiazol-2-iletinil)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|--|---|
| H0753 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirimidin-5-iletinil) fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin- 4-il)urea |
| H0609 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(feniletinil)fenil) etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il) urea |
| H0764 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil) fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin- 4-il)urea |
| H0818 |  <p>(S/R)</p> | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil) fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin- 4-il)urea (enantiómero individual) |
| H0819 |  <p>(S/R)</p> | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil) fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin- 4-il)urea (enantiómero individual) |
| H0855 |  | 3-(1-(3-cloro-4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0811 |  | 3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopentiletinil) fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin- 4-il)urea |

(continuación)

| Nº de compuesto | Estructura química | Nombre químico |
|-----------------|--------------------|---|
| H0742 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0745 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-hidroxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0749 | | 3-(1-(2,3-dicloro-4-etinilfenil)etil)-1-etoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

| | | |
|-------|--|---|
| H0816 | | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0900 | | (R)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0847 | | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(6-fluoropirazin-2-il)fenil)etil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |
| H0860 | | (S)-3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)propil)-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea |

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Figura 1

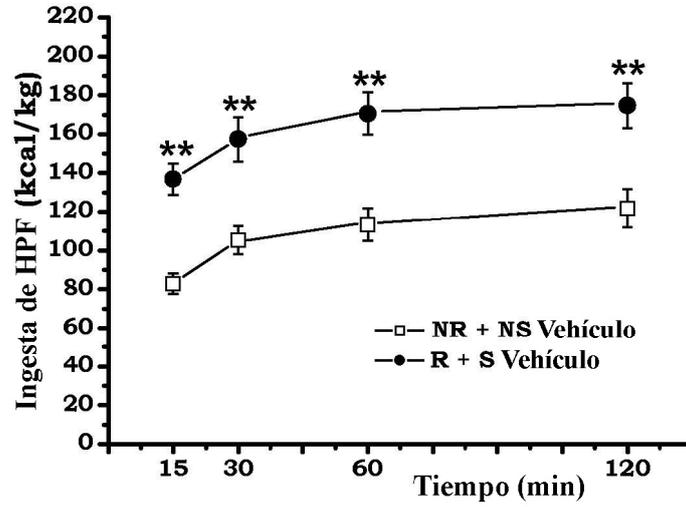


Figura 2

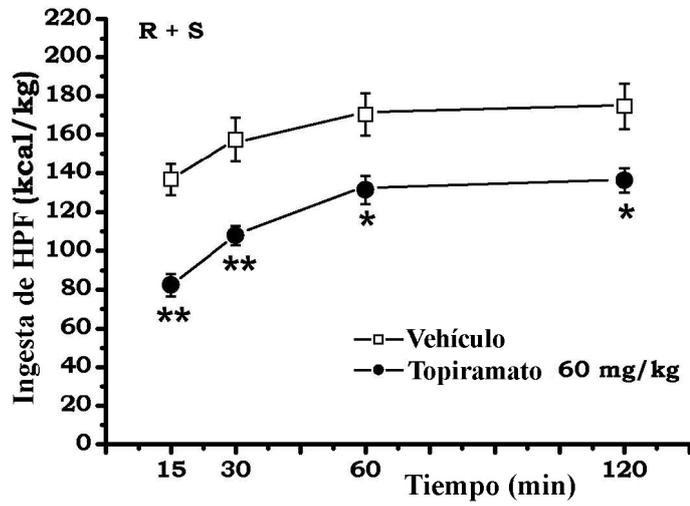


Figura 3

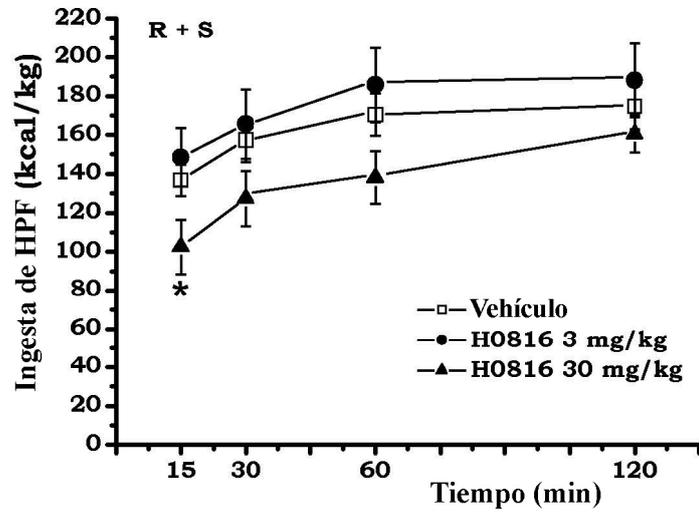


Figura 4

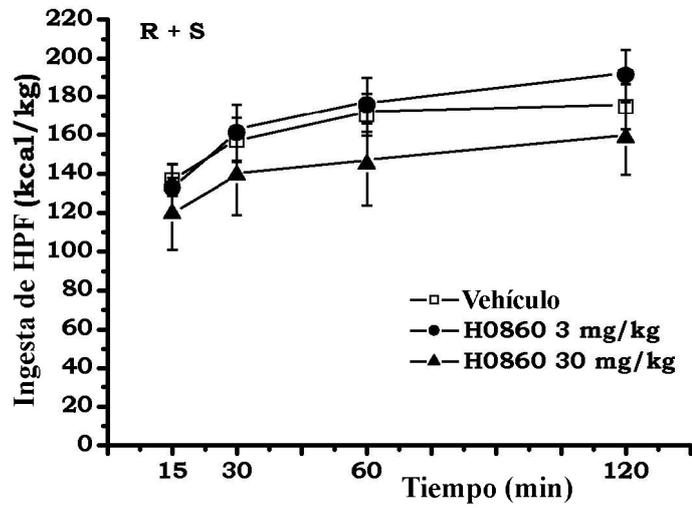


Figura 5

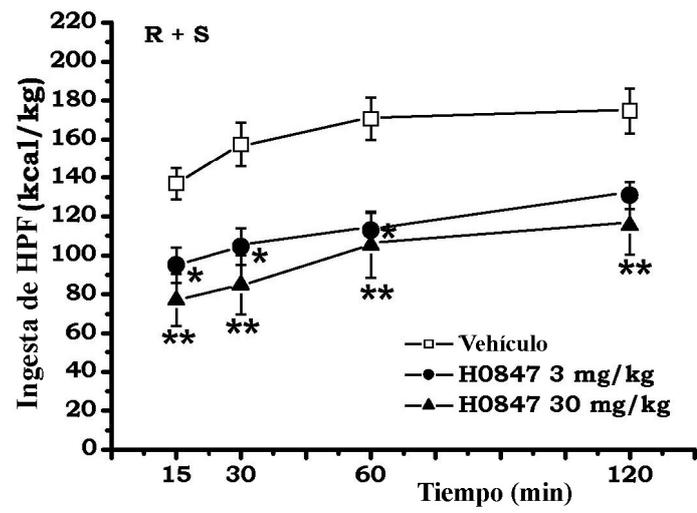


Figura 6

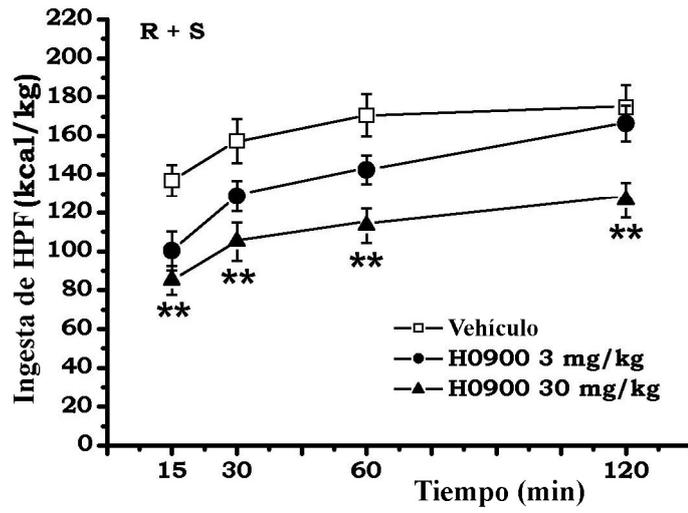
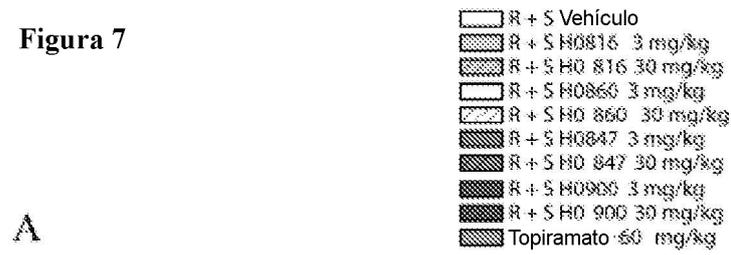
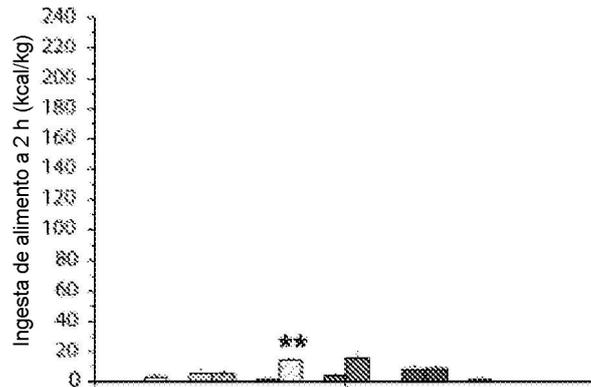


Figura 7



A



B

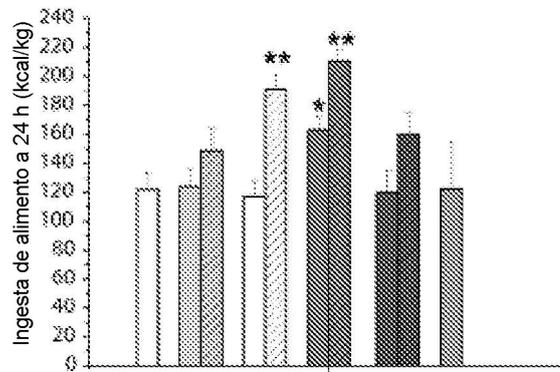


Figura 8

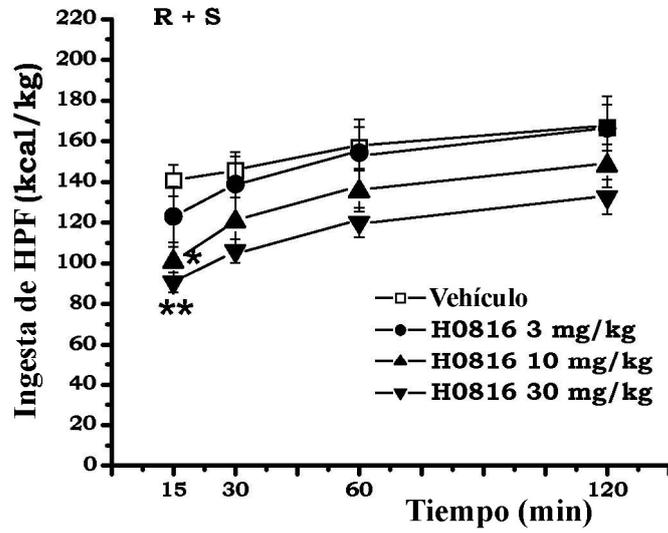


Figura 9

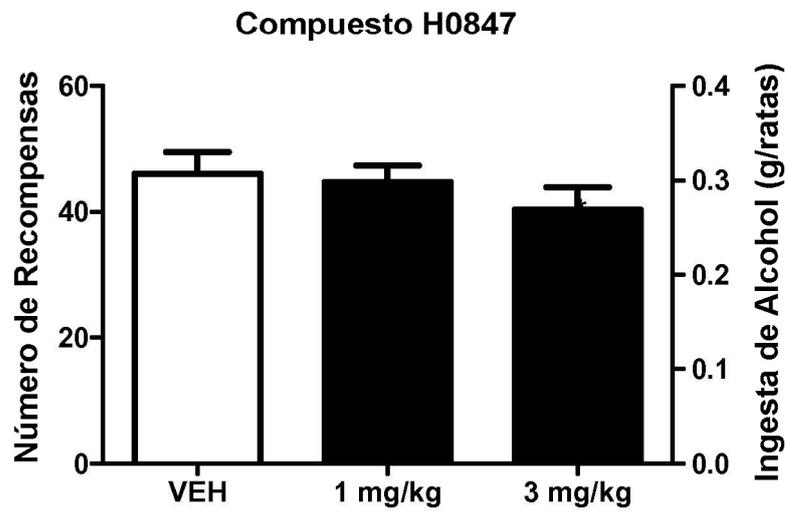


Figura 10

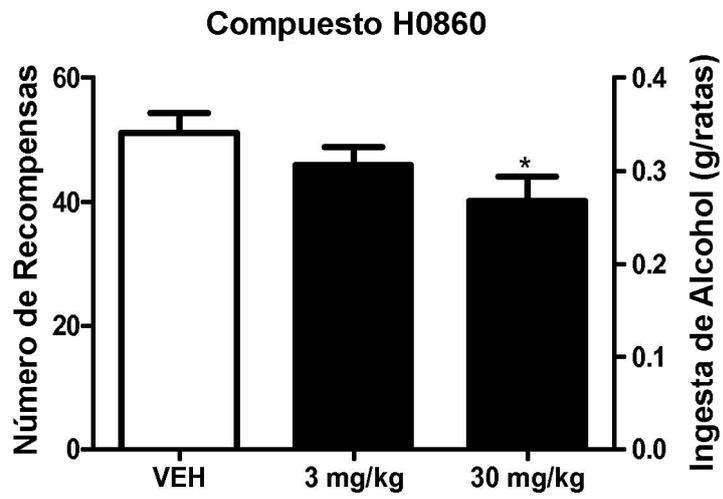


Figura 11

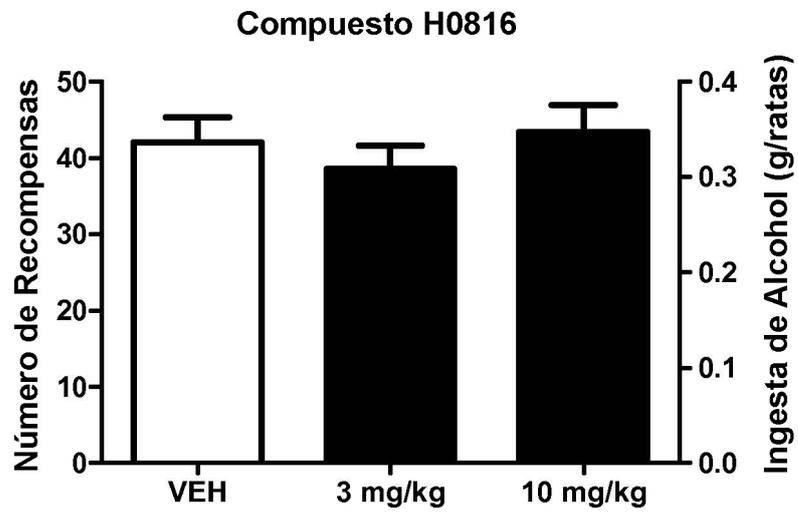


Figura 12

