



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

00-14719

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "COMPUESTOS DE DIHIDROPIRIDINA CICLOPENTANONA UTILES COMO ABRIDORES
DE CANALES DE POTASIO"

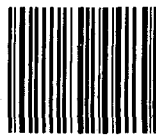
5. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/44 // 31/12

71. SOLICITANTE ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO ABBOTT PARK, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - 1 MAR. 2000



00 14719

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00014719 00000000

Folios: 88

Fecha (AMD): 2023-03-01 15:51:55

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ABBOTT LABORATORIES sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de América

Departamento o Estado Illinois

Dirección 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6050, Estados Unidos de América

Ciudad Abbott Park Teléfono 1 847 9383490

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) William A. Carroll, Yiyuan Chen, Irene Drizin, James F. Kerwin y Jimmie L. Moore

Identificación 2514 Prairie -Apt. 3B, Evanston, IL 60201; 1012 Lakehurst Dr., Apt. 207, Waukegan, IL 60085; 16764 W. Cherrywood Lane, Wadsworth, IL 60083; 301 Willowby Court, Gravel Lake, IL 60030 y 690 Chandler Rd., Gurnee, IL 60031, Estados Unidos de América

Dirección _____

Ciudad Evanston, Waukegan, Wadsworth y otras Teléfono 1 847 9383490

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "COMPUESTOS DE DIHIDROPIRIDINA CICLOPENTANONA UTILES COMO ABRIDORES DE CANALES DE POTASIO"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País US

(32) Fecha 04-03-99

(31) No. Solicitud 09/262,441

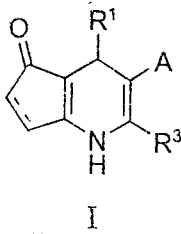
Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

SIFICACION INTERNACIONAL

A. 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula I



son útiles en el tratamiento de enfermedades que se previenen o se mejoran con abridores de canales de potasio. También se revelan composiciones que abren canales de potasio y un método para abrir canales de potasio en un mamífero.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.700 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500176 Radicacion : C2314719 00000000 Folios: 88
Fecha (AMD): 2000-03-01 15:51:55
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DEBITO INICIAL DE CASH : 13,902
FECHA : FEBRERO 25 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VTA. PAGO
LOUREDA Y CIA. S. A.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	0001 00001 0	750155	9,174,500.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. 00000-01-01 SOLICITUDES	
1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	100,000.00
CON: DEPOSITOS COMO NUL PESOS	200,000.00
TOTAL	300,000.00



RESPONSABLE

RECIBO DE CASH ACORDADO AL EXPEDIENTE AL

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

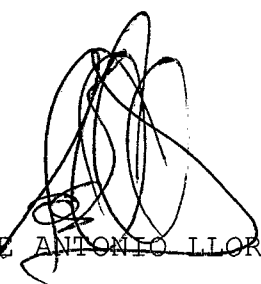
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.700. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

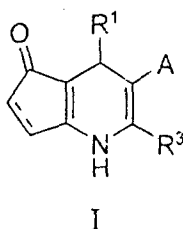
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

**COMPUESTOS DE DIHIDROPIRIDINA CICLOPENTANONA UTILES COMO
ABRIDORES DE CANALES DE POTASIO**

Los compuestos de fórmula I



son útiles en el tratamiento de enfermedades que se previenen o se mejoran con abridores de canales de potasio. También se revelan composiciones que abren canales de potasio y un método para abrir canales de potasio en un mamífero.

COMPUESTOS DE DIHIDROPIRIDINA CICLOPENTANONA UTILES COMO ABRIDORES DE CANALES DE POTASIO

Campo Técnico

Novedosos compuestos de dihidropiridina soluble en agua y sus derivados que pueden abrir canales de potasio y que son útiles para el tratamiento de una variedad de condiciones médicas.

Antecedentes de la Invención

Los canales de potasio juegan un importante papel en la regulación de la excitabilidad de la membrana celular. Cuando se abren los canales de potasio, ocurren cambios en el potencial eléctrico de la membrana celular lo que genera un estado más polarizado. Un número de enfermedades y condiciones se pueden tratar con agentes terapéuticos que abran canales de potasio. Ver K. Lawson, Pharmacol. Ther., v. 70, pp 39-63 (1996); D.R. Gehlert et al, Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat., v. 18, pp. 1093-1102 (1994); M. Gopalakrishnan et al., Drug Development Research, v. 28, pp 95-127 (1993); J.E. Freedman et al., The Neuroscientist, v. 2, pp 145-152 (1996). Tales enfermedades o condiciones incluyen asma, epilepsia, hipertensión, impotencia, migrañas, dolor, incontinencia urinaria, embolia, síndrome de Raynaud, desórdenes alimenticios, desórdenes funcionales de la vejiga, y neurodegradación.

Los abridores de canales de potasio también pueden actuar como relajantes de músculos lisos. Debido a que la incontinencia urinaria puede ocurrir por contracciones espontáneas e incontroladas del

músculo liso de la vejiga, la capacidad de los abridores de canales de potasio para hiperpolarizar las células de la vejiga y relajar el músculo liso proporciona un método para mejorar o prevenir la incontinencia urinaria.

La Patente DE 2003148 revela compuestos de acridindiona y quinolona indicados por poseer una acción espasmolítica del músculo liso del tracto intestinal, el tracto urogenital y el sistema respiratorio. Los compuestos revelados en la DE 2003148 están también indicados por tener propiedades antihipertensivas. Estos compuestos pertenecen a la gran clase química de las dihidropiridinas. Los ejemplos descritos en la DE 2003148 tienen todos un anillo ciclohexanona fundido al núcleo de la dihidropiridina y como resultado tienen la desventaja de poseer muy poca solubilidad en agua. Esta baja solubilidad limita la utilidad de estos agentes como fármacos. La baja solubilidad en agua puede generar patrones erráticos de absorción cuando los medicamentos son administrados de forma oral. Esto puede resultar en una variabilidad amplia de la absorción del fármaco de paciente a paciente y potencialmente en efectos colaterales tóxicos. Los compuestos de la presente invención son químicamente distintos a los de los ejemplos descritos en la DE 2003148 puesto que tienen un anillo ciclopentanona fusionado al anillo de dihidropiridina, hecho estructural que le confiere a los compuestos de la presente invención la inesperada y sorprendente propiedad de mucha mayor solubilidad en agua, en promedio 55 veces mayor solubilidad en agua que los compuestos análogos comparables de la DE 2003148.

Las Patentes WO 9408966, EP 0539153 A1 y EP 0539154 A1 revelan compuestos de acridindiona y quinolona que se presentan como útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria. Estos compuestos pertenecen a la gran clase química de las dihidropiridinas. Los ejemplos descritos en las patentes WO 9408966, EP 0539153 A1 y EP 0539154 A1 tienen todos un anillo ciclohexanona fusionado al núcleo

de la dihidropiridina y como resultado tienen la desventaja de poseer muy poca solubilidad en agua. Esta baja solubilidad limita la utilidad de estos agentes como fármacos. La baja solubilidad en agua puede generar patrones erráticos de absorción cuando los medicamentos son administrados de forma oral. Esto puede resultar en una variabilidad amplia de la absorción del fármaco de paciente a paciente y potencialmente en efectos colaterales tóxicos. Los compuestos de la presente invención son químicamente distintos a los de los ejemplos descritos en las patentes WO 94/08966, EP 0539153 A1 y EP 0539154 A1 puesto que tienen un anillo ciclopentanona fusionado al anillo de dihidropiridina, hecho estructural que le confiere a los compuestos de la presente invención la inesperada y sorprendente propiedad de mucha mayor solubilidad en agua, en promedio 55 veces mayor solubilidad en agua que los compuestos análogos comparables de los inventos arriba mencionados.

Las dihidropiridinas de estructura química diferente pueden poseer una variedad de actividades biológicas. Dimmock et al., (*Eur. J. Med. Chem.* 1988, 23, 111-117) describen una N-metildihidropiridina que contiene dos anillos ciclopentanona fusionados al núcleo dihidropiridina. La única actividad biológica indicada fue que era un agente inactivo contra la leucemia linfocítica murina P338. Los compuestos de la presente invención son diferentes a este compuesto puesto que deben tener el nitrógeno de la dihidropiridina no sustituido.

La Patente EP 622366 A1 describe dihidropiridinas sustituidas con quinolinas como agentes cardiovasculares.

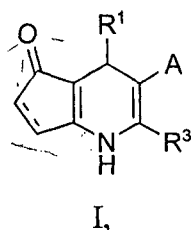
La Patente EP 299727 describe 4-aril-(5,6-biciclo)-2-(imidazol-1-ilalcoximetil)-dihidropiridinas como antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF).

La Patente WO 9012015-A describe las dihidropiridinas que se reclaman como antagonistas PAF. La Patente EP 173943-A describe las dihidropiridinas que son modificadoras de las enzimas involucradas en metabolismo del ácido araquidónico. La Patente EP 186027-A describe las dihidropiridinas que genéricamente revelan una cliclopentanona fusionada en uno de los lados de la dihidropiridina con ésteres carboxílicos en el otro lado.

De manera que, los compuestos de la presente invención son químicamente distintos a los de la técnica anterior, son solubles en agua, hiperpolarizan las membranas celulares, abren canales de potasio, relajan las células de los músculos lisos, inhiben las contracciones de la vejiga y son útiles para el tratamiento de enfermedades que pueden mejorarse abriendo canales de potasio.

Resumen de la Invención

En su realización principal, la presente invención revela compuestos que tienen la fórmula I



o una sal, éster, amida o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo en donde, la línea punteada representa la presencia de un enlace doble opcional;

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de arilo y heteroarilo;

A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, haloalquil, heteroaril, nitro, y $-C(O)R^2$, en donde, R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxil;

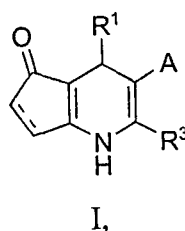
R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, y haloalquil; y A y R^3 tomados juntos con el anillo al cual están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros pueden contener 1 o 2 enlaces dobles, y pueden ser substituidos con 1 o 2 substitutos seleccionados del grupo que consiste de alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y $-NR^4R^5$ en donde, R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

Otra realización de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal, ester, amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Aún otra realización de la invención se relaciona con un método de tratamiento para el asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes funcionales del intestino, degeneración neurológica y embolia que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o a sal, ester amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

Descripción Detallada de la invención

En una realización, compuestos de la presente invención tienen la fórmula I



o una sal, ester, amida o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo en donde, la línea punteada representa la presencia de un enlace doble opcional;

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de arilo y heteroarilo;

A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, haloalquil, heteroaril, nitro, y -C(O)R², en donde, R² es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxil;

R³ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, y haloalquil; y A y R³ tomados juntos con el anillo al cual están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros pueden contener 1 o 2 enlaces dobles, y pueden ser substituidos con 1 o 2 substitutos seleccionados del grupo que consiste de alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y -NR⁴R⁵ en donde, R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro, y haloalquil; y R^3 es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro, y haloalquil; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de alquil.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro, y haloalquil; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de haloalquil.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es $-C(O)R^2$ en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxí; y R^3 es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es $-C(O)R^2$ en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxí; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de alquil.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es $-C(O)R^2$ en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxí; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de haloalquil.

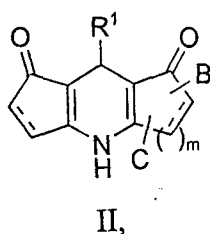
En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es $-C(O)R^2$ en donde R^2 es hidroxí; y R^3 es

seleccionado del grupo que consiste de alquil en donde se prefiere el alquilo inferior.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es heteroaril; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil y haloalquil.

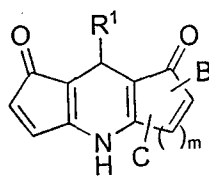
En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula I en donde, A es tetrazol; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, y haloalquil.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula II:



o una sal, ester, amida o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo en donde, la línea punteada representa la presencia de un enlace doble opcional; m es un entero 1-2; R^1 es seleccionado del grupo que consiste de aril y heteroaril; B y C son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y $-NR^4R^5$ en donde, R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

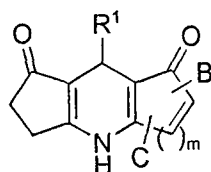
En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula III:



III,

o una sal, ester amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde, m es un entero 1-2; R¹ es seleccionado del grupo que consiste de aril y heteroaril; B y C son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y -NR⁴R⁵ en donde, R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

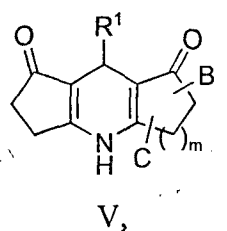
En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula IV:



IV,

o una sal, ester, amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde, m es un entero 1-2; R¹ es seleccionado del grupo que consiste de aril y heteroaril; B y C son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y -NR⁴R⁵ en donde, R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

En otra realización preferida, compuestos de la presente invención tienen la fórmula V:



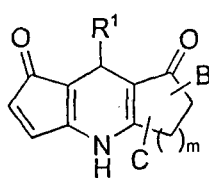
o una sal, ester, amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde m es un entero 1-2; R¹ es seleccionado del grupo que consiste de aril y heteroaril; B y C son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialkil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y -NR⁴R⁵ en donde, R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

En una realización más preferida de la presente invención, compuestos tienen la fórmula V, en donde, m es 1; B es hidrógeno; C es hidrógeno; y R¹ es aril en donde, un arilo preferido es fenil substituido con 1, 2, 3, 4, o 5 substitutos independientemente seleccionados entre alquenil, alcoxi, alcoxycarbonil, alquil, alquilcarbonil, alquilcarboniloxi, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltio, alquinil, aril, azido, arilalquil, ariloxi, carboxi, ciano, formil, halógeno, haloalquil, haloalquiloxi, heteroaril, hidroxil, metilendioxi, mercapto, nitro, sulfamil, sulfo, sulfonato, tioureileno, ureileno, y -C(O)NR⁸⁰R⁸¹ en donde, R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, aril y arilalquil.

Los substitutos fenil más preferidos son seleccionados entre ciano, halógeno y nitro.

En otra realización más preferida de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula V en donde, m es 1; B es hidrógeno; C es hidrógeno; y R^1 es heteroaril, los heteroarilos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, benzoxadiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzofuran, faran, y tiofeno, el Heteroarilo más preferido es 2,1,3-benzoxadiazol.

En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula VI:



VI,

o una sal, ester amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde, m es un entero 1-2; R^1 es seleccionado del grupo que consiste de aril y heteroaril; B y C son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y $-NR^4R^5$ en donde, R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

En otra realización más preferida de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula VI en donde, m es 2; B es hidrógeno; C es hidrógeno; y R^1 es aril en donde, un arilo preferido es fenil substituido con 1, 2, 3, 4, o 5 substitutos independientemente seleccionados entre alquenil, alcoxi, alcóxicarbonil, alquil, alquilcarbonil, alquilcarboniloxi, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltio, alquinil, aril, azido, arilalquil, ariloxi, carboxi, ciano, formil, halógeno, haloalquil, haloalquiloxi, heteroaril, hidroxil, metilendioxi, mercapto, nitro,

sulfamil, sulfo, sulfonato, tioureileno, ureileno, y $-C(O)NR^{80}R^{81}$ en donde, R^{80} y R^{81} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, aril y arilalquil.

Los substitutos fenilo más preferidos son seleccionados entre ciano, halógeno y nitro.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-VI o una sal, ester, amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se relaciona con un método de tratamiento de una enfermedad en un mamífero que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-VI o a farmacéuticamente aceptable sal, ester, amida, o prodroga del mismo.

En particular, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento asma, epilepsia, hipertensión, Síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes funcionales del intestino, degeneración neurológica y embolia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmulas I-VI o una sal, ester, amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

Definición de Términos

De acuerdo a lo empleado a lo largo de esta especificación y las reivindicaciones anexas, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

El término "alquenil," como se usa aquí, se refiere a una cadena recta o ramificada hidrocarburo que contiene de 2-a-10 carbonos y que contiene por lo menos uno doble enlace carbono-carbono formado por la remoción de dos hidrógenos. Ejemplos representativos de "alquenil" incluyen, pero no se limitan a, etenil, 2-propenil, 2-metil-2-propenil, 3-butenil, 4-pentenil, 5-hexenil, 2-heptenil, 2-metil-1-heptenil, 3-decenil y similares.

El término "alcoxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquil, como se define aquí, unido a la mitad molecular padre a través un grupo oxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

El término "alcoxialcoxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo alcoxi, como se define aquí, unido a la mitad molecular padre a través otro grupo alcoxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, metoximetoxi, y similares.

El término "alcoxialquil," como se usa aquí, se refiere a un grupo alcoxi, como se define aquí, unido a la mitad molecular padre a través un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxialquil incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetil, 2-etoxietil, 2-metoxietil, metoximetil, y similares.

El término "alcoxicarbonil," como se usa aquí, se refiere a un grupo alcoxi, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo carbonil, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxicarbonil incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonil, etoxycarbonil, terc-butoxicarbonil, y similares.

El término "alquilo," como se usa aquí, se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 1-10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, sec-butil, iso-butil, terc-butil, n-pentil, isopentil, neopentil, n-hexil, 3-metilhexil, 2,2-dimetilpentil, 2,3-dimetilpentil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, y similares.

El término "alquilcarbonil," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilcarbonil, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo carbonil, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquilcarbonil incluyen, pero no se limitan a, acetil, 1-oxopropil, 2,2-dimetil-1-oxopropil, 1-oxobutil, 1-oxopentil, y similares.

El término "alquilcarboniloxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilcarbonil, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo oxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, y similares.

El término "alquilsulfinil," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo sulfinil, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquilsulfinil incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinil, etilsulfinil, y similares.

El término "alquilsulfonil," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través

de un grupo sulfonil, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquilsulfonil incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonil, etilsulfonil, y similares.

El término "alquiltio," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo tio, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, terc-butiltio, hexiltio, y similares.

El término "alquinil," como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2-10 átomos de carbono y que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinil incluyen, pero no se limitan a, acetilenil, 1-propinil, 2-propinil, 3-butinil, 2-pentinil, 1-butinil, y similares.

El término "amino", como se usa aquí, se refiere a $-NH_2$.

El término "aminocarbonil", como se usa aquí se refiere a un grupo $-C(O)NH_2$.

El término "alquilamino," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo amino, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, propilamino, terc-butilamino, y similares.

El término "dialquilamino," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo amino, como se define aquí. Ejemplos representativos de dialquilamino, incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, butilmetilamino, etilhexilamino, y similares.

El término "arilo," como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillos carbocíclico, monocíclico o a un sistema de anillos fusionado carbocíclico bicíclico que tiene uno o más anillos aromáticos. Ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, azulenil, indanil, indenil, naftil, fenil, tetrahidronaftil, y similares.

Los grupos arilo de esta invención pueden substituirse con 1, 2, 3, 4, o 5 substitutos independientemente seleccionados entre alquenil, alcoxi, alcoxycarbonil, alquil, alquilcarbonil, alquilcarboniloxi, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltio, alquinil, aril, azido, arilalcoxi, arilalquil, ariloxi, carboxi, ciano, formil, halógeno, haloalquil, haloalcoxi, heteroaril, hidroxil, metilendioxi, mercapto, nitro, sulfamil, sulfo, sulfonato, tioureileno, ureileno, $-NR^{80}R^{81}$ (en donde R^{80} y R^{81} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, alquilcarbonil, aril, arilalquil y formil), y $-C(O)NR^{82}R^{83}$ (en donde R^{82} y R^{83} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, aril y arilalquil).

El término "arilalcoxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo aril, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alcoxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-feniletoksi, 3-naft-2-ilpropoksi, 5-fenilpentiloxi, y similares.

El término "arilalcoxycarbonil," como se usa aquí, se refiere a un grupo arilalcoxi, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo carbonil, como se define aquí. Ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, benciloxycarbonil, naft-2-ilmetóxicoarbonil, y similares.

El término "arilalquil," como se usa aquí, se refiere a un grupo aril, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un

grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de arilalquil incluyen, pero no se limitan a, bencil, 2- feniletíl, 3-fenilpropil, 2-naft-2-iletíl, y similares.

El término "ariloxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo aril, como se define aquí atado a la mitad molecular padre a través de un grupo oxi, como se define aquí.

El término "azido," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-N_3$.

El término "carbonil," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-C(O)-$

El término "carboxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-CO_2H$.

El término "carboxialquil," como se usa aquí, se refiere a un grupo carboxi, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de carboxialquil incluyen, pero no se limitan a, 2-carboxietíl, 3-carboxipropil, y similares.

El término "grupo protector carboxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo ester protector de ácido carboxílico empleado para bloquear o proteger la funcionalidad del ácido carboxílico mientras se llevan a cabo las reacciones que involucran otras posiciones funcionales del compuesto. Los grupos protectores carboxi se revelan en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2a edición, John Wiley & Sons, New York (1991), la cual es incorporada aquí como referencia. Adicionalmente, un grupo protector carboxi puede ser usado como una prodroga en donde el grupo protector carboxi pueda ser clivado rápidamente in vivo, por ejemplo por hidrólisis enzimática, para liberar el compuesto padre biológicamente activo, T. Higuchi y V. Stella presenta una discusión completa del concepto prodroga en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 de las A.C.S. Symposium Series,

American Chemical Society (1975), la cual se incorpora aquí como referencia. Tales grupos protectores carboxi son bien conocidos por aquellos expertos en el arte, y han sido ampliamente usados en la protección de grupos carboxil en el campo de la penicilina y la cefalosporina, como lo describe la Patente U.S. Pat. No. 3,840,556 y 3,719,667, las revelaciones, las cuales son incorporadas aquí por referencia. Ejemplos de ésteres usados como prodrogas para compuestos que contienen grupos carboxil pueden ser encontrados en las páginas 14-21 de "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E.B. Roche, Pergamon Press, New York (1987), la cual es incorporada aquí como referencia. Grupos protectores carboxi representativos son alquilo inferior (e.g., metil, etil o butil terciario y similares); bencilo (fenilmetil) y derivados de bencilo substituido del mismo dichos substitutos son seleccionados entre los grupos alcoxi, alquil, halógeno, y nitro y similares.

El término "ciano," como se usa aquí, se refiere a un -CN grupo.

El término "cianoalquil," como se usa aquí, se refiere a un ciano grupo, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de cianoalquil incluyen, pero no se limitan a, cianometil, 2- cianoetil, 3- cianopropil, y similares.

El término "cicloalquil", como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ciclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos representativos de cicloalquil incluyen, pero no se limitan a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil y similares.

El término "cicloalquilalquil," como se usa aquí, se refiere a ciclogrupo alquilo, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través

de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de cicloalquilalquil incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetil, 2-ciclobutiletíl, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil y 4-cicloheptilbutil, y similares.

El término "etilendioxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-O(CH_2)_2O-$ en donde, los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos al mismo átomo de carbono o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos a dos átomos adyacentes de carbono.

El término "formil," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno," como se usa aquí, se refiere a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalquenil," como se usa aquí, se refiere a un least uno halógeno, como se usa aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alquenil, como se define aquí. Ejemplos representativos de haloalquenil incluyen, pero no se limitan a, 4-clorobuten-1-il, 4,4,4-trifluorobuten-1-il, y similares.

El término "haloalquil," como se usa aquí, se refiere a por lo menos un halógeno, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de haloalquil incluyen, pero no se limitan a, clorometil, 2-fluoroetil, trifluorometil, pentafluoroetil, 2-cloro-3-fluoropentil, y similares.

El término "haloalcoxi," como se usa aquí, se refiere a por lo menos un halógeno, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alcoxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometil, y similares.

El término "heteroaril," como se usa aquí, se refiere a un sistema monocíclico- o a bicíclico. Los sistemas de anillos monocíclicos son ejemplificados por cualquier anillo de 5- o 6- miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. El anillo de 5- miembros tiene de 0-2 enlaces dobles y el anillo de 6- miembros tiene de 0-3 enlaces dobles. Ejemplos representativos de sistema de anillos monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidina, azepina, aziridina, diazepina, 1,3-dioxolano, dioxano, dítiano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxadiazol, oxadiazolina, oxadiazolidina, oxazol, oxazolina, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridin, pirimidina, piridazina, pirrole, pirrolina, pirrolidina, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofeno, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, tiopiran, triazina, triazol, tritiano, y similares. Los sistemas de anillos bicíclico son ejemplificados por cualquier de los anteriores sistema de anillos monocíclico fusionado a un grupo aril como se define aquí, a grupo cicloalquilo como se define aquí, u otro sistema de anillos monocíclico como se define aquí. Ejemplos representativos de sistema de anillos bicíclico incluye pero no se limita a, por ejemplo, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzoxadiazol, benzoxazol, benzofuran, benzopiran, benzotiopiran, benzodioxina, 1,3-benzodioxol, cinnolina, indazol, indol, indolina, indolizina, naftiridina, isobenzofuran, isobenzotiofeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, ptalazina, piranopiridin, quinolina, quinolizina, quinoxalina, quinazolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahydroquinolina, y tiopiranopiridina.

Los grupos heteroarilo de esta invención pueden ser substituidos con 1, 2, o 3 substitutos independientemente seleccionados entre alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxycarbonil, alquil, alquilcarbonil,

alquilcarboniloxi, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltio, alquinil, aril, azido, arilalcoxi, arilalcoxicarbonil, arilalquil, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquil etilendioxi, formil, halógeno, haloalquil, haloalcoxi, heteroaril, hidroxi, metilendioxi, mercapto, nitro, oxo, sulfamil, sulfo, sulfonato, tioureileno, ureileno, $-NR^{80}R^{81}$ (en donde, R^{80} y R^{81} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, alquilcarbonil, aril, arilalquil y formil), y $-C(O)NR^{82}R^{83}$ (en donde, R^{82} y R^{83} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, aril, y arilalquil).

El término "hidroxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-OH$,

El término "hidroxialquenil," como se usa aquí, se refiere a un grupo hidroxi, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alquenil, como se define aquí. Ejemplos representativos de hidroxialquenil incluyen, pero no se limitan a, 4-hidroxibuten-1-il, 5-hidroxipenten-1-il, y similares.

El término "hidroxialquil," como se usa aquí, se refiere a un grupo hidroxi, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de hidroxialquil incluyen, pero no se limitan a, hidroximetil, 2-hidroxietyl, 3-hidroxipropil, 2-etil-4-hidroxihexil, y similares.

El término "inferior alcoxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo inferior, como se define aquí, atado a la mitad molecular padre a través de un grupo oxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de inferior alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, y similares.

El término "alquilo inferior," como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 1-a-4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo inferior

incluyen, pero no se limitan a, metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, iso-butil, terc-butil, y similares.

El término "mamífero," como se usa aquí, tiene su significado ordinario e incluye los seres humanos.

El término "mercapto," como se usa aquí, se refiere a un grupo -SH.

El término "metilendioxi," como se usa aquí, se refiere a un grupo -OCH₂O- en donde, los átomos de oxígeno del grupo metilendioxi están unidos a dos átomos adyacentes de carbono.

El término "nitro," como se usa aquí, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "oxo," como se usa aquí, se refiere a una mitad =O.

El término "oxi," como se usa aquí, se refiere a una mitad -O-.

El término "sulfamil," como se usa aquí, se refiere a un grupo -SO₂NR⁹⁴R⁹⁵, en donde, R⁹⁴ y R⁹⁵ son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, aril, y arilalquil, como se define aquí.

El término "sulfinil," como se usa aquí, se refiere a un grupo -S(O)-.

El término "sulfo," como se usa aquí, se refiere a un grupo -SO₃H.

El término "sulfonato," como se usa aquí, se refiere a un grupo -S(O)₂OR⁹⁶, en donde, R⁹⁶ es seleccionados entre alquil, aril, y arilalquil, como se define aquí.

El término "sulfonil," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-\text{SO}_2-$,

El término "tio," como se usa aquí, se refiere a una mitad $-\text{S}-$.

El término "tioureileno," como se usa aquí, se refiere a $-\text{NR}^{97}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{98}\text{R}^{99}$, en donde, R^{97} , R^{98} , y R^{99} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, aril, y arilalquil, como se define aquí.

El término "ureileno," como se usa aquí, se refiere a $-\text{NR}^{97}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{98}\text{R}^{99}$, en donde, R^{97} , R^{98} , y R^{99} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquil, aril, arilalquil, como se define aquí.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen:

8-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta
[b,e]piridin-1,7-diona,

8-(3-Cianofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona,

8-(4-Cloro-3-nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta
[b,e]piridin-1,7- diona.

8-(3-Nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahydro-diciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona,

8-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta
[b,e]piridin-1,7-diona,

8-(3,4-Diehlorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]piridin-1,7-
diona,

8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta
[b,e]piridin-1,7-diona, y

8-(3-iodo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta
[b,e]piridin-1,7- diona, y

9-(3-bromo-4-fluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-1H-ciclopenta
[b]quinoline- 1,8(4H)-diona,

4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
ciclopenta[b]piridin-3-ácido carboxílico, y

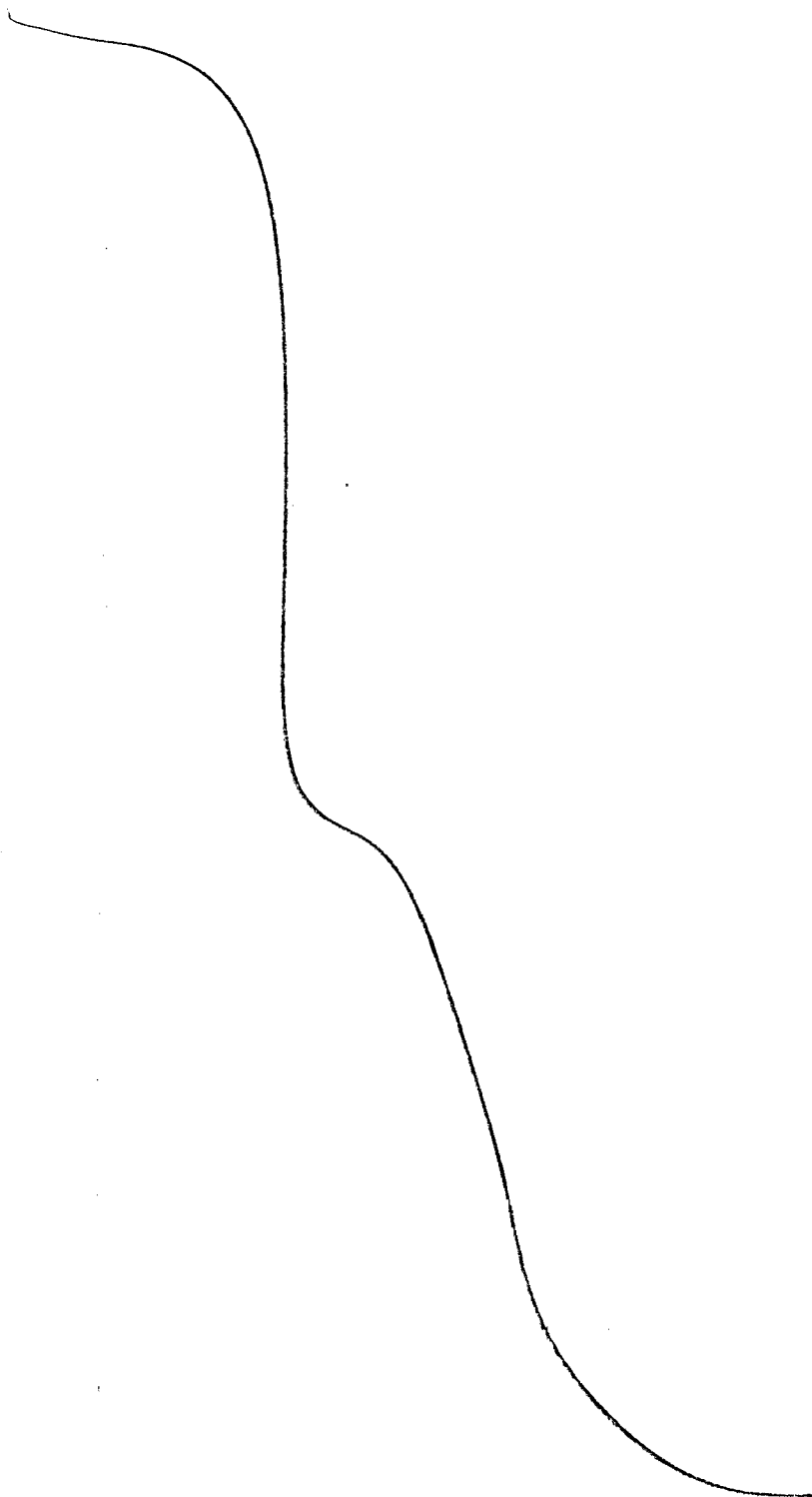
sales, ésteres, amidas, o prodrogas del mismo farmacéuticamente
aceptables.

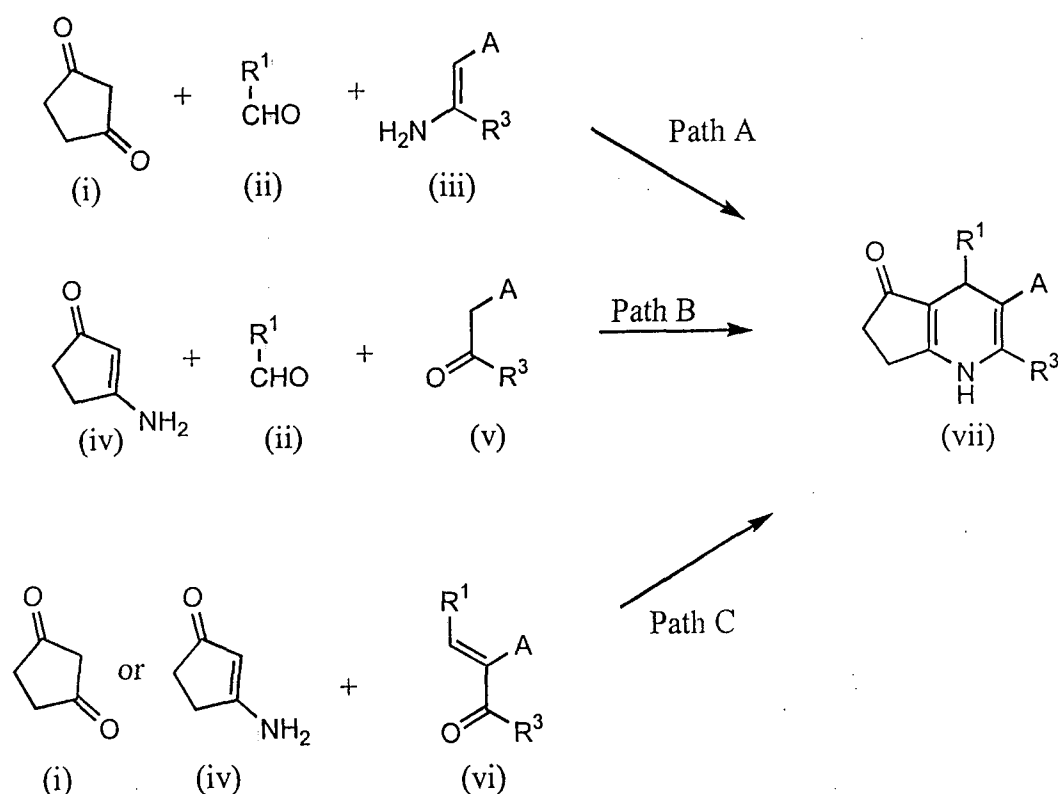
Preparación de los Compuestos de la invención

Los compuestos y procesos de la presente invención serán mejor
entendidos en conexión con los siguientes esquemas sintéticos y
métodos que ilustran un medio mediante el cual se pueden preparar los
compuestos de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por una
variedad de rutas sintéticas. Procedimientos representativos se
muestran en los Esquemas 1-9. Para los Esquemas 1-9, R¹ es
seleccionado entre aril y heteroaril; A es seleccionado entre hidrógeno,
alquil, ciano, haloalquil, heteroaril, nitro, y -C(O)R² en donde R² es
seleccionados entre alquil, haloalquil, y hidroxil; R³ es
seleccionados entre hidrógeno, alquil, y haloalquil; A y R³ tomados
juntos con los átomos de carbono al cual están atados pueden formar
un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros el cual puede contener 1 o 2

enlaces dobles, y pueden ser substituidos con 1 o 2 substitutos seleccionados entre alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxi, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y $-NR^4R^5$ en donde R^4 y R^5 son independientemente seleccionados entre hidrógeno y alquilo inferior; y la línea punteada puede representar un doble enlace opcional.

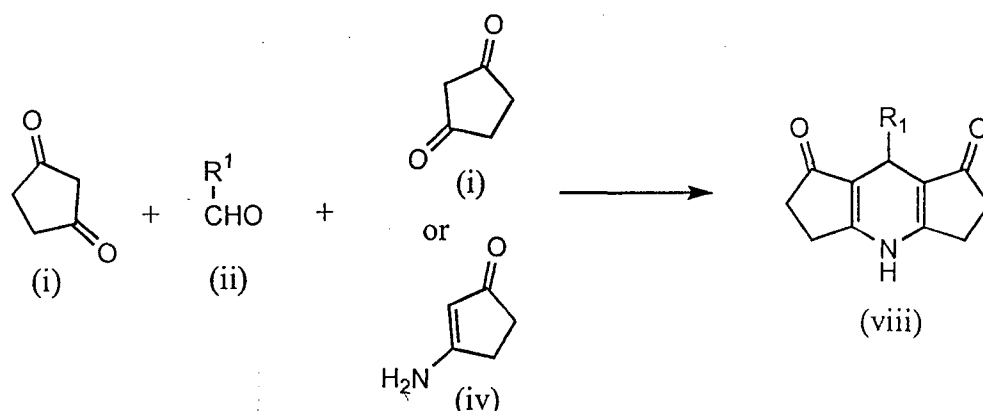


Esquema 1

Como se muestra en el esquema 1, las dihidropiridinas de la fórmula (vii), en donde R^1 , R^3 , y A, son como se define en la fórmula I, pueden ser preparadas por uno de tres métodos generales. De acuerdo con la Ruta A, 1,3-ciclopentanodiona (i) puede reaccionarse con un aldehído (ii) y un componente enamino apropiado (iii) con calentamiento en un solvente prático tal como etanol, metanol, isopropanol etc. o en dimetilformamida (DMF), o acetonitrilo. Un período subsecuente de calentamiento puede ser requerido con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico con el propósito de completar la reacción. De acuerdo con la Ruta B, 3-amino-2-ciclopenten-1-ona (iv) puede reaccionarse con un aldehído (ii) y un componente apropiado carbonil (v) empleando las mismas condiciones

de reacción como para la Ruta A. De acuerdo con la Ruta C, 1,3-ciclopentanodiona (i) junto con una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio, o hidróxido de amonio, puede reaccionarse usando las mismas condiciones como en la Ruta A con un componente enona (vi) que ha sido preparado de un aldehído (ii) y un componente carbonil (v). Alternativamente en la Ruta C, 3-amino-2-ciclopenten-1-ona (iv) puede ser substituido por la 1,3-ciclopentanodiona (i) y la fuente de amonio usando las mismas condiciones de reacción descritas para la Ruta A.

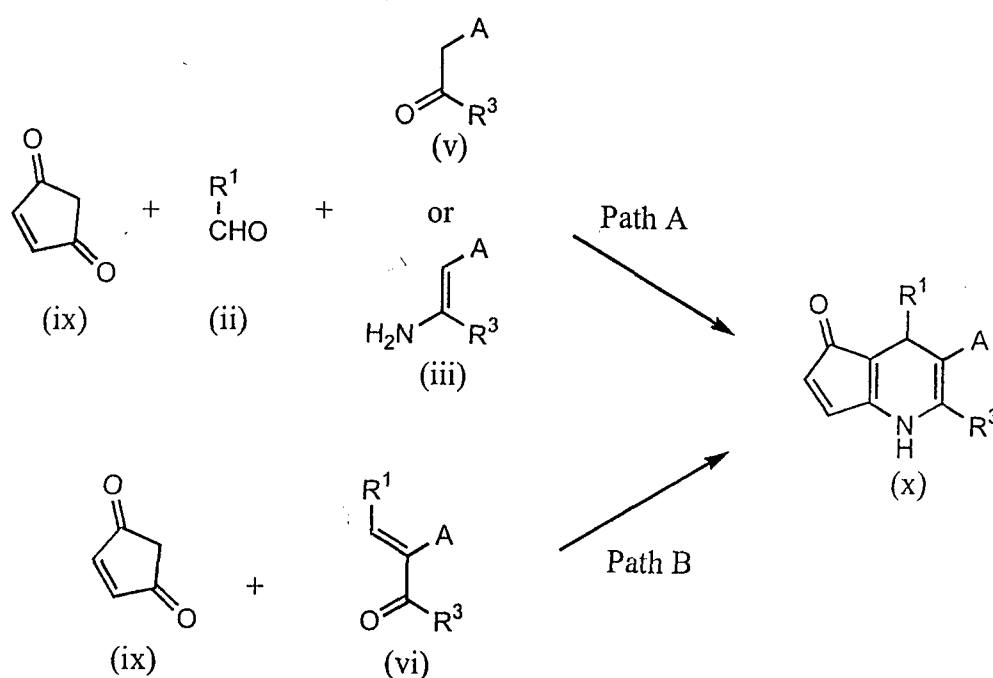
Esquema 2



Como se muestra en el esquema 2, las dihidropiridinas de la fórmula (viii), en donde R¹ es definido como en la fórmula I, pueden ser preparadas reaccionando 2 equivalentes de 1,3-ciclopentanodiona (i) con un aldehído (ii) y una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio o hidróxido de amonio con calentamiento en un solvente prótico tal como etanol, metanol, isopropanol etc. o en dimetilformamida (DMF), o acetonitrilo. Un período subsecuente de calentamiento puede ser requerido con un ácido tales como ácido

clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico con el propósito de completar la reacción. Alternativamente, 1,3- ciclopentanodiona (i) puede reaccionarse con un aldehído (ii) y 3-amino-2-ciclopenten- 1 - ona (iv) calentamiento en los mismos solventes como se indicó arriba. Un período subsecuente de calentamiento puede ser requerido con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido toluensulfónico con el propósito de completar la reacción.

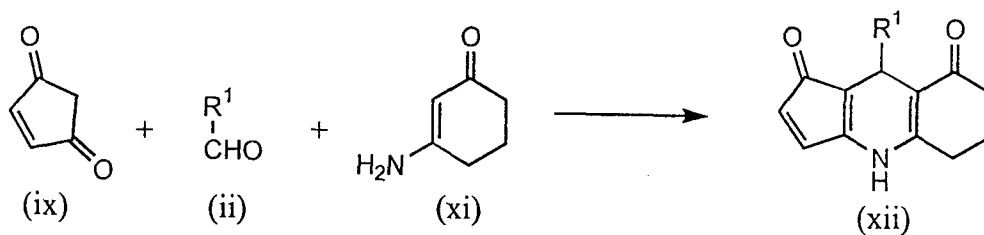
Esquema 3



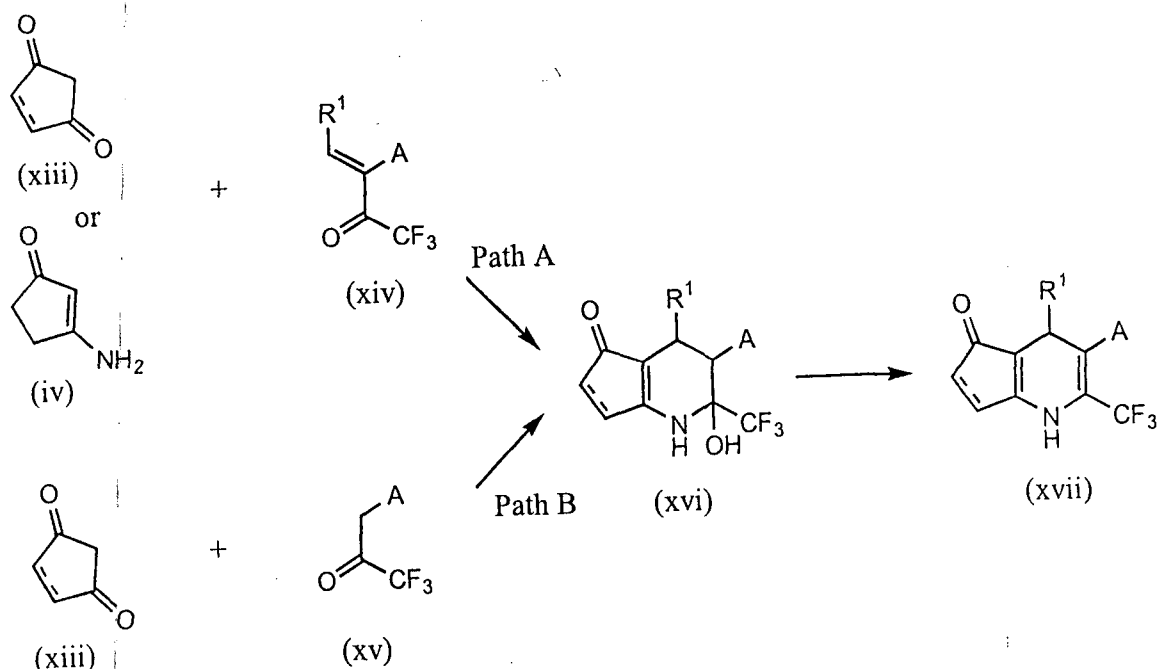
Como se muestra en el esquema 3, las dihidropiridinas de la fórmula (x), en donde R^1 , R^3 , y A , son como se define en la fórmula I, pueden ser preparadas por uno de dos métodos generales. De acuerdo con la Ruta A, 1,3-ciclopentenediona (ix) puede reaccionarse con un aldehído (ii) y un componente carbonil apropiado (v) junto con una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio, o hidróxido de amonio, con calentamiento en un solvente prótico tal como etanol, metanol, isopropanol etc. o en dimetilformamida (DMF), o acetonitrilo. Un período subsecuente de calentamiento puede ser requerido con un

ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico con el propósito de completar la reacción. Alternativamente, un enamino apropiado (iii) puede ser substituido por el componente carbonil (v) y fuente de amonio usando las mismas condiciones de reacción. De acuerdo con la Ruta B, 1,3-ciclopentenediona (ix) junto con una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio, o hidróxido de amonio, puede reaccionarse usando las mismas condiciones como para la Ruta A con un componente enona (vi) que ha sido preparado de un aldehído (ii) y un componente carbonil (v).

Esquema 4



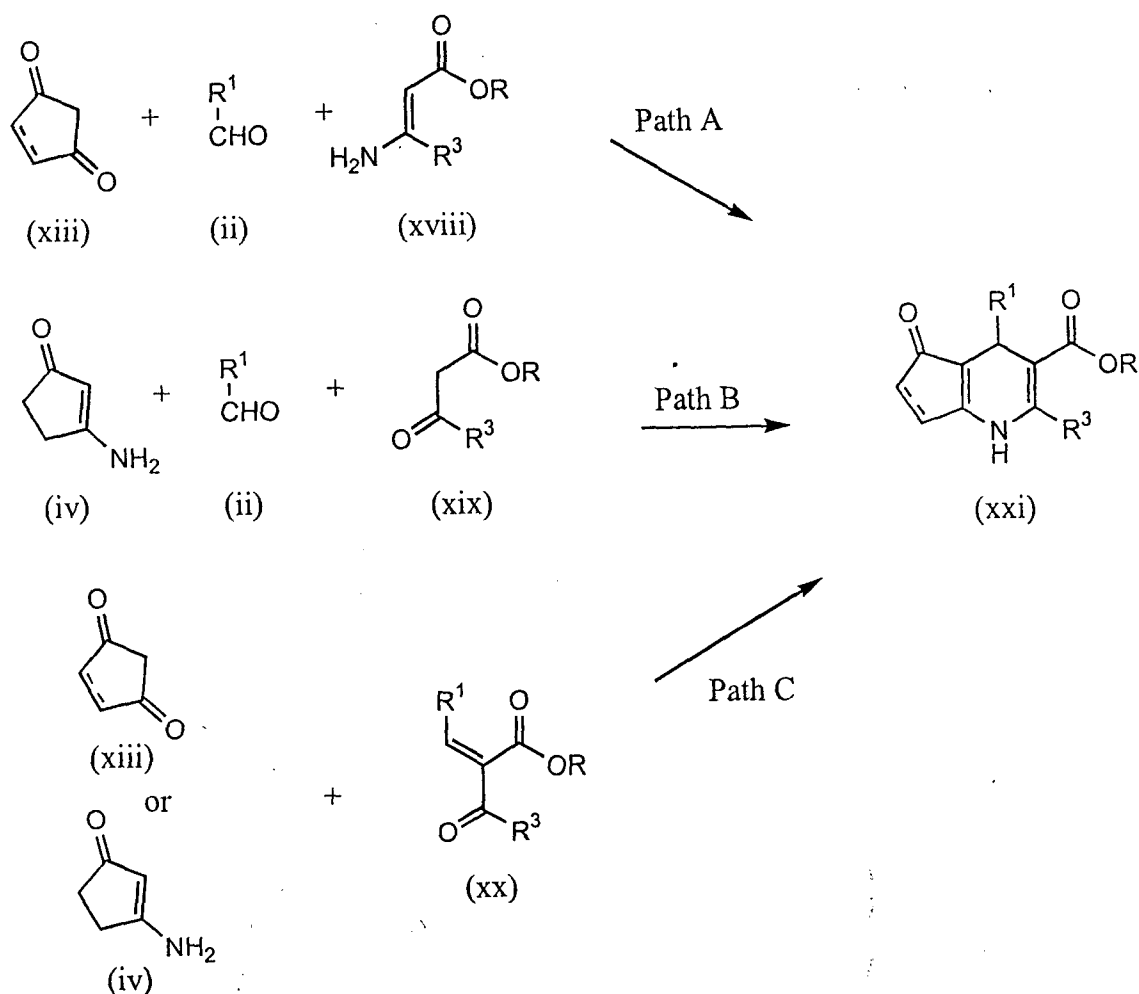
Como se muestra en el esquema 4, las dihidropiridinas de la fórmula general (xii), en donde R^1 es definido en la fórmula I, pueden ser preparadas reaccionando 1,3-ciclopentenediona (ix) con un aldehído (ii) y 3-amino-2-ciclohexen-1-ona (xi) con calentamiento en un solvente prótico tal como etanol, metanol, isopropanol, etc. o en dimetilformamida (DMF), o acetonitrilo.

Esquema 5

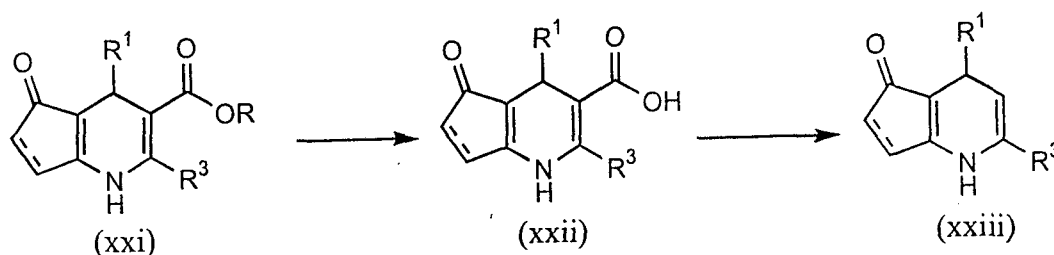
Como se muestra en el esquema 5, las dihidropiridinas de la fórmula (xvii), en donde R^1 y A son como se define en la fórmula I, pueden ser preparadas por uno de dos métodos generales. De acuerdo con la Ruta A, 1,3-ciclopentanodiona o 1,3-ciclopentenediona, descritas por (xiii), junto con una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio, o hidróxido de amonio, puede ser calentado en un solvente prótico tal como etanol, metanol, isopropanol etc, o en dimetilformamida (DMF), o acetonitrilo con un componente enona (xiv) que ha sido preparado de un aldehído (ii) y un componente carbonil (xv). Un intermedio hemiaminal (xvi) o la dihidropiridina deseada (xvii) pueden ser aislados. En el caso donde el hemiaminal (xvi) es aislado, este puede ser convertido a la dihidropiridina (xvii) por calentamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argon con el propósito de completar la reacción.

Esta reacción de deshidratación puede también lograrse con POCl_3 , en piridina. Alternativamente, 3-amino-2-ciclopenten-1-ona (iv) puede ser substituido por 1,3- ciclopentanodiona (xiii) en donde el enlace doble está ausente, y el amonio en la Ruta A. De acuerdo con la Ruta B, 1,3- ciclopentanodiona o 1,3-ciclopentenediona (xiii) junto con una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio, o hidróxido de amonio, puede ser calentado en un solvente prótico tal como etanol, metanol, isopropanol etc. o en dimetilformamida (DNF), o acetonitrilo con un componente carbonil (xv). Cualquier intermedio hemiaminal (xvi) obtenido via esta ruta puede ser convertido a la dihidropiridina (xvii) como se indicó arriba.

Esquema 6

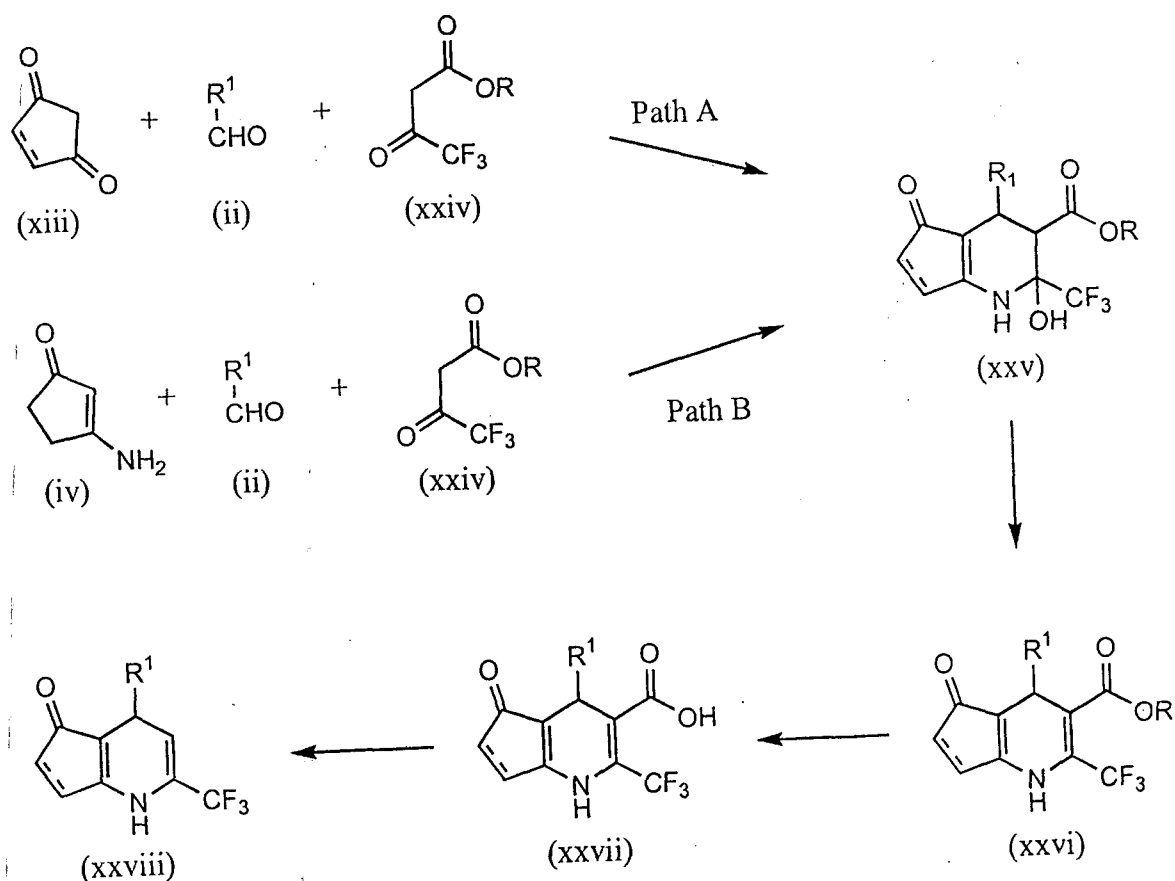


Como se muestra en el esquema 6, las dihidropiridinas de la fórmula (xxi), en donde R^1 y R^3 son como se define en la fórmula I y R es seleccionados entre alquil, arilalquil, cianoalquil, y un grupo protector carboxi, pueden ser preparadas por uno de tres métodos generales. De acuerdo con la Ruta A, 1,3-ciclopentanodiona o 1,3-ciclopentenediona (xiii) puede reaccionarse con un aldehído (ii) y un componente apropiado enamino (xviii) con calentamiento en un solvente prótico tal como etanol, metanol, isopropanol etc. o, en dimetilformamida (DMF), o acetonitrilo. Un período subsecuente de calentamiento puede ser requerido con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico con el propósito de completar la reacción. De acuerdo con la Ruta B, 3-amino-2-ciclopenten-1-ona (iv) puede reaccionarse con un aldehído (ii) y un componente apropiado carbonil (xix) usando las mismas condiciones de reacción como en la Ruta A. De acuerdo con la Ruta C, 1,3-ciclopentanodiona o 1,3-ciclopentendiona (xiii) junto con una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio, o hidróxido de amonio, puede reaccionarse usando las mismas condiciones como en la Ruta A con un componente enona (xx) que ha sido preparado de un aldehído (ii) y un componente carbonil (xix). Alternativamente en la Ruta C, 3-amino-2-ciclopenten-1-ona (iv) puede ser substituido por la 1,3-ciclopentanodiona (xiii) en donde el doble enlace está ausente, y la fuente de amonio usando las mismas condiciones de reacción.

Esquema 7

En el Esquema 7, las dihidropiridinas (xxiii) pueden ser preparadas de los ésteres carboxílicos (xxi), en donde R^1 y R^3 son como se define en la fórmula I y R es seleccionado entre alquil, arilalquil, cianoalquil, y un grupo protector carboxi. Los ésteres puede ser clivados a los ácido carboxílicos (xxii) empleando una variedad de condiciones dependiendo de la naturaleza del grupo R. En los casos donde R es un grupo alquilo este proceso puede lograrse mejor con tricloruro de boro (BCl_3) en un solvente tal como dichlorometano o cloroformo. Para los casos donde R es cianoetil, este clivage es logrado por tratamiento con una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como. Otros tipos de ésteres pueden ser removidos por métodos bien conocidos por aquellos expertos en el arte tales como ácido tratamiento o hidrógenolisis. El grupo de ácido carboxílico (xxii) puede también ser removido por decarboxilación para dar las dihidropiridinas (xxiii). Las condiciones típicas incluyen calentamiento en un solvente tal como etanol o tolueno en la ausencia o la presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argon.

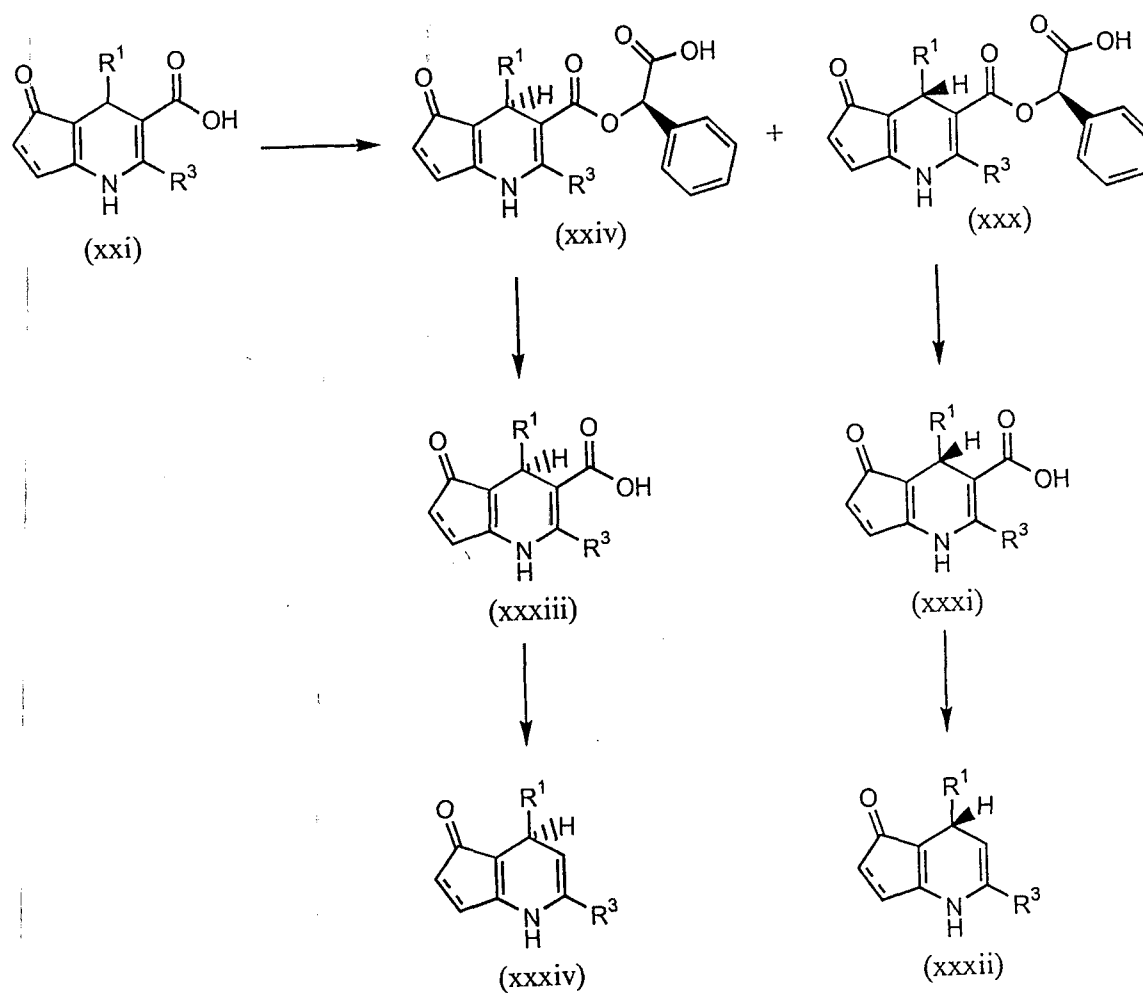
Esquema 8



Como se muestra en el esquema 8, los hemiaminales de la fórmula (xxv), en donde R^1 es definido en la fórmula I y R es seleccionado entre alquil, arilalquil, cianoalquil, y un grupo protector carboxi, pueden ser preparadas por uno de dos métodos generales. De acuerdo con la Ruta A, 1,3- ciclopentanodiona o 1,3-ciclopentenediona (xiii) y un aldehído (ii) junto con una fuente de amonio tal como amonio en etanol, acetato de amonio, o hidróxido de amonio, pueden ser calentados en un solvente prótico tal como etanol, metanol, isopropanol etc. o en dimetilformamida (DMF), o acetonitrilo con un componente β -cetoester (xxiv). De acuerdo con la Ruta B, 3-anilino-2-ciclopenten-1-ona (iv) puede ser substituido por la 1,3- ciclopentanodiona (xiii) en donde un

enlace doble está ausente, y fuente de amonio de la Ruta A. Un intermedio hemiaminal(xxv) o la dihidropiridina deseada(xxvi) pueden ser aislados, en el caso donde el hemiaminal (xxv) es aislado, este puede ser convertido a la dihidropiridina (xxvi) calentando con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluenosulfónico bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argon con el propósito de completar la reacción. Esta deshidratación reacción puede también ser lograda con POCl_3 en piridina. Los ésteres carboxílicos (xxvi) pueden ser clivado a los ácidos carboxílicos (xxvii) empleando una variedad de condiciones dependiendo de la naturaleza del grupo R. En los casos donde R es un grupo alquilo este proceso puede ser mejor logrado con tricloruro de boro (BCl_3) en un solvente tal como diclorometano o cloroformo. Para los casos donde R es cianoetil, este clivage es logrado por tratamiento con una base tal como carbonato de potasio en un solvente. Otros tipos de ésteres pueden ser removidos por métodos bien conocidos por aquellos expertos en el arte tal como tratamiento ácido o hidrógenolisis. El grupo ácido carboxílico (xxvii) puede también ser removido por decarboxilación para dar las dihidropiridinas (xxviii). Las condiciones típicas incluyen calentamiento en un solvente tal como etanol o tolueno en la ausencia o la presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argon.

Esquema 9



Como se muestra en el esquema 9, en donde R^1 y R^3 son como se define en la fórmula I, los Ejemplos de la presente invención que poseen un centro de quiralidad y así existen en forma racémica pueden ser separados en los enantiómeros individuales por el método mostrado en el Esquema 9. El ácido carboxílico racémico (xxi) puede ser convertido a un ácido cloruro intermedio empleando tionilcloruro, oxalilcloruro o reactivo similar. El ácido cloruro generalmente no se aísla

sino que se trata directamente con (R) o (S) ácido mandélico para producir una mezcla de ésteres de ácido mandélico diastereoméricos (xxiv) y (xxx). Estos ésteres diastereoméricos (xxiv) y (xxx) pueden ser separados empleando cromatografía de columna sobre sílica gel. Los ésteres de ácido mandélico individualmente separados (xxiv) y (xxx) pueden ser clivados a los ácidos carboxílicos enantiómericamente puros (xxxiii) y (xxxi) respectivamente, por tratamiento con BCl_3 en un solvente tal como diclorometano o cloroformo. Alternativamente, los ésteres de ácido mandélico (xxiv) y (xxx) pueden ser convertidos primero en los ésteres metil correspondientes por tratamiento con metóxido de sodio en metanol antes del clivage al ácido carboxílico como se describe arriba. Métodos alternativos para separación de los ácido carboxílicos (xxiv) y (xxx) en los enantiómeros incluye reacción del ácido carboxílico racémico (xxi) con α -metilbencilamino o fenilglicinol y separación de las sales diastereoméricas por cristalización. El grupo de ácido carboxílico de los enantiómeros únicos (xxxiii) y (xxxi) puede también ser removido por decarboxilación para dar las dihidropiridinas quirales (xxxiv) y (xxxii) respectivamente. Las condiciones típicas incluyen calentamiento en un solvente tal como etanol o tolueno en la ausencia o la presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido toluensulfónico bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden también ser separados en los enantiómeros individuales por cromatografía quiral.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas: K_2CO_3 para carbonato de potasio, $LiAlH_4$ para hidruro de aluminio litio, AlH_3 para hidrato de aluminio, BH_3 para borano $BH_3 \cdot DEM$ para complejo de dimetilsulfuro de borano, DMF para dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, Et_3N para trietilamina, Et_2O para éter dietil, EtOAc para acetato de etilo, EtOH para etanol, $KOtBu$ para terc-butóxido de potasio, LDA para diisopropilamida de litio, MeOH para metanol, NaOMe para metóxido de sodio, NaOH para hidróxido de sodio, HCl para ácido clorhídrico, H_2/Pd para un catalizador de hidrógeno y paladio, iPrOH para alcohol isopropílico y THF para tetrahidrofurano, cat. TFA para ácido trifluoroacético catalítico. TFA para ácido trifluoroacético catalítico, PPh_3/CCl_4 para trifenil fosfina / tetracloruro de carbono, y n-BuLi para n-butillitio.

Los compuestos y procesos de la presente invención serán mejor entendidos por referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser una ilustración de y no una limitación del alcance de la invención. Más aún, todas las citas aquí incorporadas son como referencia.

Ejemplo 1

8-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta [b,e]piridin-1,7-diona

Una solución de 3-aminociclopent-2-en-1-ona (97 mg, 1.0 mmol), 1,3-ciclopentanodiona (98 mg, 1.0 mmol) y 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (203 mg, 0.99 mmol) en alcohol etílico (4 ml) se calentó a 80°C por 3 días en un tubo sellado. La reacción se enfrió, se evaporó el solvente y el crudo se sometió a cromatografía flash (alcohol metílico/cloruro de metileno 5%) para producir 133 mg de un intermedio hemiaminal. Este intermedio se trató con 1.0 M HCl/eter dietílico (1 ml) en alcohol etílico con calentamiento a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió, se evaporó el solvente, el sólido se trituró con acetato de etilo caliente, se colectó, se lavó con acetato de etilo y se secó para producir 96 mg del compuesto del título como un sólido dorado.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2.32 (m, 4H), 2.55-2.80 (m, 4H), 4.51 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 10.63 (s, 1H);

EM (APCI-) m/z 360 (M-H)⁺;

Anal. calc. para C₁₇H₁₃BrFNO₂: C, 56.37; H, 3.61; N, 3.86. Encontrado: C, 56.80; H, 3.89; N, 3.53

Ejemplo 2

8-(3-Cianofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin -1,7-diona

Se procesó 3-Cianobenzaldehído (0.131 g, 1.00 mmol) como en el Ejemplo 1. Purificación por cromatografía flash (5% alcohol metílico/cloruro de metileno) produjo 0.136 g del compuesto del título como un sólido gris.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.32 (t, 4H), 2.68 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.55 (m, 3H), 10.61 (s, 1H);

EM (APCI+) m/z 291 (M+H) $^+$, EM (APCI-) m/z 289 (M-H) $^-$;

Anal. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 71.80; H, 5.09; N, 9.30.
Encontrado: C, 71.48; H, 5.22; N, 8.90

Ejemplo 3

8-(4-Cloro-3-nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta [b,e]pirididin-1,7-diona

Se procesó 4-Cloro-3 -nitrobenzaldehído (0.186 g, 1.00 mmol) como en el Ejemplo 1. El producto se colectó, se lavó con alcohol etílico y se secó para producir 0.110 g del compuesto del título como un sólido gris.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.32 (t, 4H), 2.68 (m, 4H), 4.62 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 10.68 (s, 1H);

EM (APCI+) m/z 345 (M+H) $^+$, EM (APCI-) m/z 343 (M-H) $^-$;

Anal. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58.61; H, 3.88; N, 8.04.
Encontrado: C, 58.57; H, 4.24; N, 7.66

Ejemplo 4

8-(3-Nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona

Se procesó 3-Nitrobenzaldehído (0.151 g, 1.00 mmol) como en el Ejemplo 1. El sólido se colectó, se lavó con alcohol etílico y se secó para producir 0.120 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.32 (t, 4H), 2.70 (m, 4H), 4.67 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 10.68 (s, 1H);

EM (APCI+) m/z 311 (M+H) $^+$, EM (APCI-) m/z 309 (M-H) $^-$;

Anal. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03. Encontrado: C, 65.56; H, 4.55; N, 8.95.

Ejemplo 5

8-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona

Se procesó 3-Cloro-4-fluorobenzaldehído (0.158 g, 1.00 mmol) como en el Ejemplo 1. El sólido se colectó, se lavó con cloruro de metileno y se secó para producir 0.113 g del compuesto del título como un sólido rosado.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.32 (t, 4H), 2.67 (m, 4H), 4.51 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 10.61 (s, 1H);

EM (APCI+) m/z 318 (M+H) $^+$, EM (APCI-) m/z 316 (M-H) $^-$

Anal. calc. para $C_{17}H_{13}ClFNO_2 \cdot 0.25 CH_2Cl_2$.

Ejemplo 6

8-(3,4-Diclorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona

Se procesó 3,4-Diclorobenzaldehído (0.175 g, 1.00 mmol) como en el Ejemplo 1. El sólido se colectó, se lavó con alcohol etílico y se secó para producir 0.164 g del compuesto del título como un sólido rosado.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.32 (t, 4H), 2.67 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 10.64 (s, 1H);

EM (APCI+) m/z 334 (M+H) $^+$; EM (APCI-) m/z 332 (M - H) $^-$;

Anal. calc. para $C_{17}H_{13}Cl_2NO_2 \cdot 0.25 CH_2Cl_2$: C, 58.29; H, 3.83; N, 3.94.

Encontrado: C, 58.14; H, 4.18; N, 3.92

Ejemplo 7

8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2-3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona

Se procesó 2,1,3-Benzoxadiazol-5-aldehído (0.296 g, 2.00 mmol), preparado de acuerdo con el método de Gasco (Eur. J Med. Chem. 1996, 31, 3), como en el Ejemplo 1. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel sílica (etanol/cloruro de metileno 10%) para producir 0.10 g del compuesto del título.

pf 272-273 $^{\circ}C$;

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.34 (t, 4H), 2.53-2.81 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.92 (d, 1H), 10.71 (s, 1H);

EM (ESI) m/z 308 ($M+H$) $^+$

Anal. calc. para $C_{17}H_{13}N_3O_3 \cdot 0.75H_2O$: C, 63.64; H, 4.55; N, 13.09.

Encontrado: C, 63.76; H, 4.36; N, 12.74.

Ejemplo 8

8-(3-Yodo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona

Ejemplo 8A

3-Amino-4-fluorobencil alcohol

Se trató ácido 3-Amino-4-fluorobenzóico (15 g, 97 mmol) en THF a 0°C con 1.0 M $BH_3 \cdot THF$ (50 ml) agitando durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron 130 mL adicionales de BH_3 10 M o THF con agitación por 10 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante adición de metanol, se agitó 3 horas a temperatura ambiente, se evaporó el solvente, y el producto se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso / cloruro de metileno. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel sílica (acetato de etilo/hexano 1:1) para producir 7.0 g del compuesto del título.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4.58 (s, 2H), 6.67 (br m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (t, 1H),

Ejemplo 8B

4-Fluoro-3-yodobencilalcohol

El producto del Ejemplo 8A (7.0 g, 50 mmol) en agua (100 ml) se trató a 0°C lentamente con ácido sulfúrico concentrado (30 ml) a una rata que mantuviera la temperatura bajo 10°C, luego se trató por goteo con una solución acuosa de nitrito de sodio (3.45 g, 50 mmol). Esta solución se añadió luego a una solución de yoduro de potasio (8.13 g, 50 mmol) en agua (15 ml), se calentó a 60 °C por 2 horas, se enfrió, y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio 10%, tiosulfato de sodio 1 M, ácido clorhídrico 10%, bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel sílica (acetato de etilo/hexano 7:3) para producir 6.4 g del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.69 (t, 1H), 4.66 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H)

Ejemplo 8C

4-Fluoro-3-yodobenzaldehído

El producto del Ejemplo 8B (6.4 g, 26 mmol) en cloroformo (300 ml) se trató con dióxido de manganeso (4.5 g, 50 mmol) y se agitó durante la noche. Se añadió dióxido de manganeso adicional (2.25 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel sílica (acetato de etilo/hexano 1:4) para producir 1.9 g del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.23 (t, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.32 (dd, 1H), 9.91 (s, 1H).

Ejemplo 8D

8-(3-yodo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiclopenta[b,e]piridin-1,7-diona

Se procesó 4-Fluoro-3-yodobenzaldehído (0.50 g, 2.0 mmol), como en el Ejemplo 1 para producir 0.30 g del compuesto del título.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.82 (t, 4H), 2.55-2.79 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.16 (M, 1H), 7.58 (dd, 1H);

EM (ESI) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Anal. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FINO}_2$: C, 49.89; H, 3.20; N, 3.42. Encontrado: C, 49.62; H, 3.36; N 3.28

Ejemplo 9

9-(3-bromo-4-fluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]quinoline-1,8(4H)-diona

Una solución de 4-ciclopenteno-1,3-diona (1.14g, 10.2 mmol), 3-bromo-4- fluorobenzaldehído (2.05 g, 10.1 mmol), y 3-amino-2-ciclohexenona (1.14 g, 10.2 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se agitó magnéticamente y se calentó a reflujo por 36 horas. La mezcla se filtró al vacío y el sólido se lavó con acetato de etilo- hexano. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel sílica

(100g) usando EtOAc-hexano (75:25), luego EtOAc, finalmente EtOAc-EtOH (95:5). El producto se obtuvo como un sólido cristalino dorado, (720 mg, 1.92 mmol).

pf > 260.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1.79 (m, 1H); 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.38 (dd, 1H, $J=6.8, 2.0$ Hz), 9.52 (s, 1H);

EM (APCI+) m/z 390 ($M+18$) $^+$;

Anal. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrFNO}_2$: C, 57.77; H, 3.50; N, 3.74. Encontrado: C, 57.62; H, 3.56; N, 3.58.

Ejemplo 10

4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
ciclopenta[b]piridin-3-ácido carboxílico

Ejemplo 10A

metil 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato

3-Bromo-4-fluorobenzaldehído (3.045 g, 15 mmol), acetoacetato de metilo (2.09 g, 18 mmol) y 3-aminociclopent-2-enona (1.45 g, 15 mmol) se calentaron a 65°C en alcohol metílico por 5 días. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se colectó el precipitado blanco, se lavó con alcohol metílico y se secó para producir 2.29 g del compuesto del título. Cromatografía flash (alcohol metílico/cloruro de

metileno 5%) del filtrado produjo 1.46 g adicionales del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.37 (d, 1H);

EM (APCI+) m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Anal. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrFNO}_3$: C, 53.70; H, 3.98; N, 3.68. Encontrado: C, 53.57; H, 3.91; N, 3.48.

Ejemplo 10B

Ácido 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico

A suspensión del producto del Ejemplo 10A (1.90 g, 5.0 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) at 5 °C bajo nitrógeno se trató con tricloruro de boro 1 M en cloruro de metileno (40 ml), se agitó durante la noche, se apagó en agua helada (100 ml) y acetato de etilo (30 ml), y el agua se retiró. La suspensión del producto en acetato de etilo se filtró, la torta filtrada se lavó con acetato de etilo y se secó para producir 1.26 g del compuesto del título como un sólido naranja-rosado.

pf 211-214 °C;

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.24 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 4.68 (s, 1H) 7.17 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 11.87 (s, 1H);

EM (APCI- m/z 364 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$;

Anal. calc. para $C_{16}H_{13}BrFNO_3 \cdot 0.25 H_2O$: C, 51.84; H, 3.67; N, 3.78.
Encontrado: C, 51.62; H, 3.90; N, 3.62.

Determinación de la Actividad Abridora de Canales de Potasio

Ensayos de Hiperpolarización de Membrana

Los compuestos se evaluaron para determinar la actividad abridora de canales de potasio usando principalmente células urinarias de vejiga de conejillo de indias cultivadas (GPB).

Para la preparación de las células urinarias de músculo liso de vejiga, se removieron las vejigas urinarias de conejillos de indias macho (Hartley, Charles River, Wilmington, MA) que pesaban 300- 400 g y se colocaron en solución de Krebs libre de Ca^{2+} - helada (Composición, mM: KCl, 2.7; KH_2PO_4 , 1.5; NaCl, 75; Na_2HPO_4 , 9.6; $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$, 8; $MgSO_4 \cdot 2H_2O$, 2; glucosa, 5; HEPES, 10; pH 7.4). Las células se aislaron por disociación enzimática como se describió antes, con algunas modificaciones menores (Klockner, U. y Isenberg, G., Pflugers Arch. (1985), 405, 329- 339), incorporada aquí por referencia. La vejiga se cortó en pequeñas secciones y se incubó en 5 ml de la solución de Krebs que contenía 1 mg/ml de colagenasa (Sigma, St Louis, MO) y 0.2 mg/ml de pronasa (Calbiochem, La Jolla, CA) con agitación continua en un incubador celular por 30 minutos. La mezcla fue luego centrifugada a $1300 \times g$ por 5 minutos, y el pellet se resuspendió en PBS de Dulbecco (GIBCO, Gaithersburg, MD) y se recentrifugó para remover las enzimas residuales. El pellet celular se resuspendió en 5 ml de medio de crecimiento (composición: medio de Dulbecco modificado de Eagle suplementado con 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina, 100 unidades/ml de estreptomicina y 0.25 mg/ml de amfotericina B) y se disoció aún más pipeteando la

suspension a través una pipeta de Pasteur pipette a la llama y pasándola luego a través de una membrana tamiz de polipropileno (Spectrum, Houston, TX). La densidad celular se ajustó a 100,000 células/ml por resuspensión en el medio de crecimiento. Las células se colocaron en placas de 96 pozos de fondo negro transparente (Packard) para estudios de membrana potenciales a una densidad de 20,000 células/pozo y se mantuvieron un incubador celular con 90% de aire: 10% CO₂ hasta que confluyó. Se confirmó que las células fueran del tipo músculo liso por tinción citoesquelética usando una actina de ratón monoclonal anti humano- α - músculo liso (Biomeda, Foster City, CA).

La actividad funcional en los canales de potasio se midió por evaluación de los cambios en el potencial de la membrana empleando el colorante bis-oxonol DiBAC(4)₃, (Molecular Probes) en un sistema de ensayo cinético de base celular y 96 pozos, Lector de Placas de Imagen Fluorescente (Fluorescent Imaging Plate Reader) (FLIPR) (K.S. Schroeder et al., J. Biomed. Screen., v. 1 pp. 75-81 (1996)), incorporada aquí por referencia. El DiBAC(4)₃ es una sonda potenciométrica aniónica que separa las células y la solución extracelular dependiendo del potencial de la membrana. Al incrementar el potencial de la membrana (por ejemplo, despolarización K⁺), la sonda hace particiones adicionales en la célula; esta se mide como un incremento en la fluorescencia debido a la interacción coloreada con los lípidos intracelulares y las proteínas. Por otro lado, la disminución de la membrana potencial (hiperpolarización por abridores de canales de potasio) se traduce en una disminución en la fluorescencia.

Células urinarias cultivadas de vejiga de conejillo de indias confluyentes en placas de 96 pozos de fondo negro transparente, se lavaron dos veces con 200 ml de tampón de ensayo (composición, mM: HEPES, 20; NaCl, 120; KCl, 2; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; glucosa, 5; pH 7.4 at 25 °C) que contenía DiBAC(4)₃ 5 μ M y se incubaron con 180 mL

del tampón en un incubador celular por 30 minutos a 37 °C para asegurar la distribución del colorante a través de la membrana. Después de registrar la fluorescencia de base por 5 minutos, se agregaron los compuestos de referencia y de prueba, preparados en 10 veces la concentración en el buffer de ensayo, directamente en los pozos. Los cambios en la fluorescencia fueron monitoreados por 25 minutos adicionales. Las respuestas de hiperpolarización fueron corregidas para cualquier interferencia de fondo y fueron normalizadas a la respuesta observada con 10 μ M del compuesto de referencia P1075 (tomado como 100%), un potente abridor de canales K_{ATP} en músculo liso (Quast et al., Mol. Pharmacol., v. 43 pp. 474-481 (1993)), incorporada aquí por referencia.

De rutina, se evaluaron cinco concentraciones de P1075 o de compuestos de prueba (diluciones log o log-medio) y se graficaron los valores de hiperpolarización máxima en estado estable (expresados como % relativo al P1075) como función de la concentración. Los valores EC_{50} (la concentración que produce el 50% de la máxima respuesta para la muestra de prueba) se calcularon por análisis de regresión no lineal empleando una ecuación sigmoideal de cuatro parámetros. La máxima respuesta de cada compuesto (expresado como % relativo al P1075) es reportada. Se prepararon soluciones de reserva de los compuestos en DMSO 100% y se llevaron a cabo diluciones adicionales en el tampón de ensayo y se agregaron a una placa de 96 pozos.

Tabla 1
Hiperpolarización de Membrana (MHP) en Células de vejiga de
Conejillo de Indias (GPB)

Ejemplo #	Respuesta Máxima (% P1075)	EC₅₀(μM)
1	102	0.071
2	65	5.3
3	113	0.053
4	123	0.34
5	72	0.14
6	94	0.10
7	98	0.13
8	93	0.013
9	100	0.063
10	103.5	2.68

Modelos Funcionales in vitro

Los compuestos se evaluaron para la actividad abridora de canales de potasio empleando tiras de tejido obtenidas de vejigas de cerdo Landrace.

Las vejigas de cerdo Landrace se obtuvieron de cerdos Landrace hembras de 9-30 kg. A los cerdos Landrace se les practicó eutanasia con un inyección intraperitoneal inyección de solución de pentobarbital, Somletal®, J.A. Webster Inc., Sterling MA. La vejiga entera fue removida y colocada inmediatamente en una solución de Krebs Ringer bicarbonato (composición, mM: NaCl, 120; NaHCO₃, 20; dextrosa, 11; KCl, 4.7; CaCl₂, 2.5; MgSO₄, 1.5; KH₂PO₄, 1.2; K₂EDTA, 0.01, equilibrada con CO₂ 5% / O₂ 95%, pH 7.4 a 37 °C). Se incluyó

propranolol (0.004 mM) en todos de los ensayos para bloquear los β -adrenoceptores. El trigonal y porciones de la cima se descartaron. Se prepararon tiras de 3-5 mm de ancho y 20 mm de largo del tejido remanente y de manera circular. Se removió la capa de mucosa. Un extremo se fijó a una vara de vidrio estacional y el otro a un transductor Grass FT03 con una carga basal 1.0 gramo. Se incluyeron dos electrodos de platino paralelos en la vara de vidrio estacionaria para producir estimulación de campo de 0.05 Hz, 0.5 mili-segundos a 20 voltios. Esta baja estimulación de frecuencia produjo una respuesta estable de 100-500 centigramos. Los tejidos se dejaron equilibrar por lo menos por 60 minutos y se trataron con KCl 80 mM. Se generó una curva de la concentración de respuesta del control (acumulativa) para cada tejido empleando el abridor del canal de potasio P1075 como el agonista control. El P1075 eliminó completamente el twitch estimulado en de forma dependiente de la dosis sobre un rango de concentración de 10^{-9} a 10^{-5} M disuelto en DMSO empleando 112 incrementos log. Después de un período de lavado de 60 minutos, se generó una curva de respuesta de concentración (acumulativa) para la prueba agonista en la misma forma que la usada para el agonista control P1075. La máxima eficacia de cada uno de los compuestos (expresado como % relativo al P1075) es reportada. La cantidad de agente necesario para causar el 50% de la máxima respuesta (ED_{50}) se calculó empleando "ALLFIT" (DeLean et al., Am. J. Physiol., 235, E97 (1980)), incorporada aquí por referencia, y las potencias agonistas se expresaron como pD_2 (el logaritmo negativo). Las potencias agonistas se expresaron también como un índice relativo al P1075. El índice se calculó dividiendo el ED_{50} para P1075 por el ED_{50} para la prueba agonista en un tejido dado. Cada tejido fue usado para solamente una de las pruebas agonistas, y los índices obtenidos de cada tejido se promediaron para producir un índice promedio de potencia. Estos datos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2
Actividad abridora de Canales de Potasio Funcionales en Tiras de
Vejiga Aislada

	Vejiga de Cerdo Landrace		
Ejemplo #	Eficacia (% P1075)	pD2	Indice
1	98	6.8	0.48
2	96	5.2	0.017
3	98	6.6	0.35

Como muestran los datos en las Tablas 1 y 2, los compuestos de esta invención reducen las contracciones estimuladas de la vejiga.

Datos In vivo

La utilidad de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de la incontinencia urinaria puede ilustrarse mediante la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir las contracciones en vejiga in-vivo. El siguiente método puede ser ilustrativo de la eficacia en vejiga in-vivo de los compuestos de la invención. Es importante anotar que varios compuestos conocidos de publicaciones anteriores presentan solubilidad insuficiente en el vehículo de dosificación empleado para administración intravenosa.

Protocolo de Eficacia en Vejiga in-vivo (modelo de contracciones isovolumétricas)

Se anestesiaron ratas macho CD (400-450 g) con uretano (0.6 g/kg ip + 0.6 g/kg sc). La arteria femoral izquierda y la vena se canularon con tubos de polietileno (PE-50) para la medición de la presión arterial y probar la administración del compuesto respectivamente. Se insertó un tercer cateter de polietileno (PE-60), 3-4 mm en la cima de la vejiga y se aseguró usando sutura de seda 5-0. La vejiga se vació a través de este cateter, adicionalmente mediante aplicación de presión leve en el abdomen inferior. El cateter urinario se conectó empleando un conector de tubos Y a un transductor de presión y a una bomba de jeringa. Luego se ligó la uretra usando sutura de seda 4-0 y luego se lleno la vejiga lentamente con una infusión salina constante a temperatura ambiente a una rata de 0.1 ml/min hasta que las contracciones rítmicas espontáneas fueron evidentes (1.0-1.3 ml). Después de que las contracciones se estabilizaron en un patrón consistente, se monitorearon la presión arterial en la vejiga durante 20 minutos y después de una dosis del vehículo solo (partes iguales de solución de β -ciclodextrina (100 g de β -ciclodextrina disuelto en 200 ml) y agua esteril). Luego se administraron tres dosis del compuesto de prueba de forma intravenosa acumulativa (iv) en intervalos de 20 minutos. Cada solución dosificadora (1 ml/kg) se calentó a temperatura ambiente antes de ser administrada y se infundió por 3 minutos para minimizar los efectos de la dosificación en el trazo de la presión en la vejiga.

Se promediaron los datos durante los últimos 10 minutos de cada período y se presentaron como porcentaje de cambio con relación al control. La presión arterial principal y el área bajo la curva de las contracciones de la vejiga se determinaron de las ondas respectivas empleando un sistema de adquisición de datos computarizado de Modular Instruments, Inc. y se promediaron durante los últimos diez minutos de cada período de veinte minutos. Las dosis requeridas para

reducir la presión arterial principal en un 15% (MAP ED 15%) y para reducir el área bajo la curva de las contracciones de la vejiga en un 30% (AUC ED 30%) con respecto al control se estimaron empleando una hoja electrónica de cálculo Excel diseñada para el propósito.

El ejemplo 3 de la presente invención (Tabla 3, Figura 1), se dosificó a 0.01, 0.1 y 1 $\mu\text{mol/kg}$. El AUC ED₃₀ para el Ejemplo 3 se determinó en 0.1 $\mu\text{mol/kg}$. En comparación, en el Ejemplo A (Tabla 3, Figura 1), el compuesto análogo del Ejemplo 3, fue insuficientemente soluble en el vehículo de dosificación para producir la misma relación dosis – respuesta y cálculo de un AUC ED₃₀.

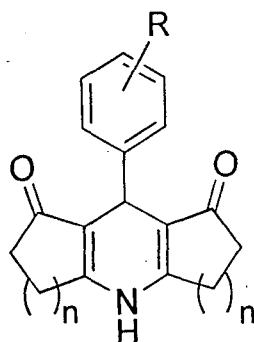


Tabla 3Inhibición de las Contracciones en Vejiga In vivo

Ejemplo	R (Figura 1)	n (Figura 1)	AUC ED ₃₀ (μ mol/kg)
3	3-NO ₂ , 4-Cl	1	0.1
A	3-NO ₂ , 4-Cl	2	*

(* denota imposibilidad de obtener datos debido a la insolubilidad del compuesto en el medio de ensayo)

Los datos de la Tabla 3 ilustran la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir las contracciones de la vejiga In vivo en el vehículo de dosificación usado para administración intravenosa.

Demostración de las Propiedades de Solubilidad acuosa de los compuestos de la invención

Las solubilidades acuosas se determinaron mediante agitación durante 60 horas de los tampones NaH₂PO₄ 50mM a pHs 6.5 y 7.4. Los ensayos se llevaron a cabo usando HPLC de fase reversa. Las solubilidades se expresan en nanomoles por milímetro en la Tabla 4.

Tabla 4

Solubilidad Acuosa

Ejemplo	R (Figura 1)	n (Figura 1)	PH 7.4 (nmol/ml)	pH 6.5 (nmol/ml)
3	3-NO ₂ , 4-Cl	1	129	129
A	3-NO ₂ , 4-Cl	2	2.4	2.4
1	3-Br, 4-F	1	227	205
B	3-Br, 4-F	2	3.6	5.1
2	3-CN	1	1290	1300
C	3-CN	2	24.5	25.8
4	3-NO ₂	1	164	158
D	3-NO ₂	2	2.4	2.7

Los datos en la Tabla 4 ilustran los compuestos de la presente invención que poseen dos anillos carbocíclicos de 5 miembros fusionados al núcleo de la dihidropiridina, Ejemplos 1-4 (Tabla 4, Figura 1), muestran una solubilidad en agua muy superior una la de los compuestos análogos que tienen dos anillos de 6 miembros fusionados al núcleo de la dihidropiridina, Ejemplos A-D (Tabla 4, Figura 1).

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros en donde, centros quirales o asimétricos estén presentes. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustitutos alrededor del átomo quiral carbono.

Los términos "R" y "S" usados aquí son configuraciones según se definen en IUPAC 1974 Recomendaciones para la Sección E. Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. En particular, la estereoquímica en la posición 8 y en el punto de unión de R¹, como se muestra en las fórmulas I y II, puede ser

independientemente (R) o (S), a menos que se especifique otra cosa. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de enantiómeros o diasterómeros. Los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles que contienen centros quirales o asimétricos o mediante preparación de las mezclas racémicas seguido por la resolución bien conocida por aquellos con habilidades ordinarias en el arte. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) anexo de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diasterómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del auxiliar del producto ópticamente puro o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas cromatográficas quirales.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa un material o formulación auxiliar de cualquier tipo, diluyente o encapsulado, no-tóxico, sólido inerte, semi-sólido o relleno líquido. Ejemplos de algunos de los materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa y almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa; la celulosa y sus derivados tales como celulosa carboximetil de sodio, celulosa de etilo, acetato de celulosa; polvo de tragacanto; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y grasas supositorias; aceites como aceite de maní, aceite de semilla del algodón; safranina; aceite de ajonjolí; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soya; glicoles; tales como glicol propileno; ésteres tales como oleato etílico y laurato etílico; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones fosfato tampón, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como sulfato lauril de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes

recubridores, endulzantes, saborizantes, y aromáticos; preservativos y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, a juicio del formulador.

La presente invención suministra composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención formulados junto con uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden ser especialmente formuladas para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral, o para administración rectal.

Incluido también dentro del alcance de la presente invención están las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de las fórmulas I – II preparados y formulados en combinación con una o más composiciones no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos o a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos, o gotas), bucal, o como un aerosol oral o nasal. El término "administración parenteral" como se usa aquí se refiere a modos de administración que incluyen inyecciones e infusiones intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, intrasternales, subcutáneas e intraarticulares.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas, o no acuosas, estériles farmacéuticamente aceptables, así como también, polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso.

Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, incluyen agua, etanol, polioles (tales como propilen glicol, polietilen glicol, glicerol, y similares) y mezclas factibles de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Se puede mantener una adecuada fluidez, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño adecuado de las partículas en las dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes preservativos, humectantes, emulsificantes, y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de varios agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de las formas farmacéuticas inyectables se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retarden la absorción tal como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

En algunos casos, con el propósito de prolongar el efecto de la droga, es deseable retardar la absorción de la droga en inyecciones intramusculares o subcutáneas. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La rata de absorción de la droga depende entonces de su rata de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de la droga administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo la droga en un vehículo aceitoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspendentes, como por ejemplo, alcoholes

isoestearilo etoxilatados, polioxietilen sorbitol, y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto y las mezclas resultantes.

Si se desea, y para una más efectiva distribución, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de entrega puntual tales como matrices de polímeros, liposomas o microesferas. Estos pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de filtros que retengan las bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden ser disueltas en agua estéril o en algún otro medio inyectable inmediatamente antes de usarlos.

Los compuestos activos pueden también estar en forma microencapsulada, si es conveniente, con uno o más excipientes como se anotó antes. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y capas tales como recubrimiento entérico, recubrimiento de control de liberación y otras coberturas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el compuesto activo puede mezclarse con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Tales formas de dosificación pueden también comprender, lo que es práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, p. e., lubricantes para tableteo y otras ayudas de tableteo tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden también contener agentes amortiguantes. También pueden contener agentes opacantes y también pueden ser de tal composición que estos liberen el ingrediente(s) activo(s) solo, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal de forma retardada. Ejemplos de composiciones enmascarantes que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas del depósito inyectables se obtienen formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de droga a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la rata de liberación de la droga puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósitos inyectables también son preparadas atrapando la droga en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor bacterial, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables estériles, acuosas u oleaginosas, pueden formularse de acuerdo al arte conocido empleando agentes dispersantes o humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, se utilizan convencionalmente aceites fijos estériles incluyendo mono- y diglicéridos sintéticos. Por último, ácidos grasos tales como ácido oléico se utilizan en la preparación de inyectables.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y granulados. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo es mezclado con por lo menos

un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y / o a) rellenos tales como almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico b) aglutinantes tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, acacia y, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegradores tales como agar-agar, carbonato del calcio, almidón de papa o de yuca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución tal como parafina, f) aceleradores de absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles de polietileno sólido, sulfato lauril de sodio, y mezclas de eso. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar para rellenos en cápsulas duras o suaves de gelatina que usan excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilén glicoles de peso molecular alto y similares.

Las formas de dosificación sólida en tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden prepararse con capas y recubrimientos tales como capa entérica y otras capas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacantes y también pueden ser de una composición que sólo suelte el ingrediente (s) activo (s), solo o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones incorporadas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención en excipientes o portadores apropiados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilen glicol o una cera supositoria que esté sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura del cuerpo y que por tanto se derrita en el recto o la cavidad vaginal y libere así el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptable. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden normalmente contener diluyentes inertes comúnmente usados conocidos en el arte, como por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de nuez molida, aceite de maíz, aceite de germen, aceite de oliva, y aceite de ajonjolí), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilen glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas resultantes.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adjuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y suspendentes, endulcorantes, saborizantes y aromáticos.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes, o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier preservativo, o tampón que pueda requerirse. Las formulaciones

oftálmicas, ungüentos para los ojos, gotas para los oídos, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y aceites vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilen glicoles, siliconas, bentonitas, ácido salicílico, talco y óxido de zinc, o mezclas resultantes.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido salicílico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo poliamida, o mezclas resultantes de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes acostumbrados tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de permitir el acceso controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los aumentadores de la absorción pueden también emplearse para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La rata puede controlarse mediante una membrana que controle la rata de absorción o dispersando el compuesto en una matriz polímero o un gel.

Los compuestos de la presente invención pueden también ser administrados en forma de liposomas. Como es conocido en el arte, los liposomas son derivados generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que son dispersados en un medio acuoso. Cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas, puede ser utilizado. Las

composiciones presentes en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, preservativos, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos, empleadas separadamente o en conjunto.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en el arte. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods En Célula Biology, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

El término "catión farmacéuticamente aceptable," como se usa aquí, se refiere a un ión orgánico o inorgánico cargado positivamente que es generalmente considerado adecuado para consumo humano. Ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables son hidrógeno, metales alcalinos (litio, sodio y potasio), magnesio, calcio, ferroso, férrico, amonio, alquilamonio, dialquilamonio, trialquilamonio, tetraalquilamonio, dietanolamonio, y colina. Los cationes puede ser intercambiados por los métodos conocidos en el arte, tales como intercambio iónico.

Los términos "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables," como se usan aquí, se refieren a sales carboxilato, sales con adición de amino ácidos, formas zwitteriónicas, ésteres y amidas de compuestos de la fórmula I que son, a juicio médico, adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, o similares, son medidas con una razón riesgo/beneficio razonable, y son efectivas para el uso indicado.

El término "sal farmacéuticamente aceptable," como se usa aquí, se refiere a sales que son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, S. M Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977). Ejemplos de sales, no tóxicas de adición ácida farmacéuticamente aceptables son sales de

un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico o empleando otros métodos usados en el arte tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales nitrato, bisulfato, borato, formato, butirato, valerato, 3-fenilpropionato, camforato, adipato, benzoato, oleato, palmitato, estearato, laurato, lactato, fumarato, ascorbato, aspartato, nicotinato, p-toluensulfonato, camforsulfonato, metansulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, gluconato, glucoheptonato, lactobionato, glicerofosfato, pectinato, lauril sulfato, y similares, sales metálicas tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales amino tales como sales de amonio, trietilamino, y similares, las cuales todas pueden ser preparadas de acuerdo con métodos convencionales.

El término "éster farmacéuticamente aceptable," como se usa aquí, se refiere a ésteres de compuestos de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen rápidamente en el cuerpo humano para liberar el compuesto padre o una sal del mismo. Ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables, de la presente invención incluyen ésteres alquilo C_1 -a- C_6 y ésteres cicloalquil C_5 -a- C_7 , aunque se prefieren los ésteres alquilo C_1 -a- C_4 . Los ésteres de los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con métodos convencionales.

El término "amida farmacéuticamente aceptable," como se usa aquí, se refiere a amidas no tóxicas de la presente invención derivadas del amonio, aminas primarias C_1 -a- C_6 alquil y aminas secundarias dialquil C_1 -a- C_6 . En el caso de aminas secundarias, la amina puede ser también en la forma de un heterociclo de 5- o 6-miembros que contenga un átomo de nitrógeno. De las amidas derivadas del amonio se prefieren las aminas primarias C_1 -a- C_3 alquil y aminas secundarias

dialquil C₁-a-C₂. Las amidas de los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con métodos convencionales. Se pretende que las amidas de la presente invención incluyan también derivados de amino ácidos y peptidos de los compuestos de la fórmula I.

El término " prodroga farmacéuticamente aceptable " o "prodroga," como se usa aquí, representa aquellas prodrogas de los compuestos de la presente invención que son, a juicio médico, adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas, o similares, son medidas con una razón riesgo/beneficio razonable, y son efectivas para el uso indicado. Las prodrogas de la presente invención pueden ser rápidamente transformadas *in vivo* en el compuesto padre de la fórmula arriba mencionada, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Una discusión completa se presenta en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Sistemas, V. 14 del A.C.S. Symposio Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers En Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987), incorporadas aquí como referencia.

El término " grupo de ésteres prodroga," como se usa aquí se refiere, a cualquiera de los varios grupos formadores de ésteres que son hidrolizados bajo condiciones fisiológicas. Ejemplos de grupos de ésteres prodroga incluyen pivoiloximetil, acetoximetil, ptalidil, indanil y metoximetil, así como también otros de dichos grupos conocidos en el arte. Otros ejemplos de grupos de ésteres prodroga pueden ser encontrados en el libro "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," por Higuchi y Stella, citados antes.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungentos e inhaladores. El compuesto activo es mezclado bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier preservativo, tampón

o propelente necesario que se pueda requerir. Las formulaciones oftálmicas, ungentos para los ojos, polvos y soluciones se contemplan también dentro del alcance de esta invención.

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variar de modo que se obtenga una cantidad del compuesto (s) activo (s) que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, las composiciones y el modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la severidad de la condición a ser tratada, y la condición e historia médica anterior del paciente en tratamiento. Sin embargo, está dentro de la habilidad del arte, empezar con dosis del compuesto por debajo de lo requerido para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

La presente invención contempla metabolitos farmacéuticamente activos formados mediante biotransformación In vivo de los compuestos de la fórmulas I-VI. El término metabolito farmacéuticamente activo, como se usa aquí, se refiere a un compuesto formado por la biotransformación In vivo de los compuestos de la fórmulas I-VI. La presente invención contempla los compuestos de la fórmulas I-VI y metabolitos del mismo. Una discusión completa de la biotransformación se presenta en Goodman y Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, séptima edición, incorporada aquí como referencia.

Los compuestos de la invención, incluyen pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos, poseen actividad abridora de canales de potasio en mamíferos (especialmente en humanos). Como abridores de canales de potasio, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como el

asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes funcionales del intestino, neurodegeneración y embolia.

La capacidad de los compuestos de la invención para tratar el asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes funcionales del intestino, neurodegeneración y embolia puede ser demostrada de acuerdo con los métodos descritos en (D.E. Nurse et al., Br. J. Urol., v. 68 pp 27-31 (1991); B. B. Howe et al., J. Pharmacol. Ther., v. 274 pp 884-890 (1995); K. Lawson, Pharmacol. Ther., v. 70 pp 39-63 (1996); D.R. Gehlert, et al., Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat., v. 18 pp 1093-1102 (1994); M. Gopalakrishnan et al., Drug Development Research, v. 28 pp. 95-127 (1993); J.E. Freedman et al., The Neuroscientist, v. 2 pp. 145-152 (1996); D. Spanswick et al., Nature, v. 390 pp. 521-25 (December 4, 1997)).

Las composiciones líquidas acuosas de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento del asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes funcionales del intestino, neurodegeneración y embolia.

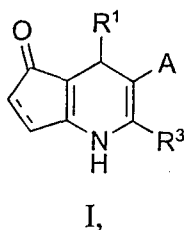
Cuando se usan en los tratamientos anteriores o en otros, puede emplearse una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuestos de la presente invención en forma pura o, donde existan tales formas, en forma de sal, ester, amida o prodroga farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica que contenga el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar los desórdenes, a una proporción

beneficio/riesgo que sea razonable a cualquier juicio médico. Deberá entenderse, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance de su juicio médico. El nivel específico de dosificación terapéuticamente efectiva para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el desorden a tratar y la severidad del mismo; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica utilizada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y rata de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los medicamentos empleados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y los factores similares bien conocidos en el arte. Por ejemplo, está bien dentro de las habilidades del arte comenzar con dosis del compuesto en niveles inferiores a las requeridas para obtener el efecto terapéutico deseado y luego gradualmente aumentar la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un humano o a un animal inferior puede variar entre aproximadamente 0.003 a aproximadamente 10 mg/kg/día. Para efectos de la administración oral, las dosis preferidas pueden estar en el rango entre aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 mg/kg/día. Si se desea, la dosis efectiva diaria puede ser dividida en múltiples dosis para efectos de administración; consecuentemente, las composiciones de única dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos del mismo para conformar la dosis diaria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



o una sal, ester, amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la línea punteada representa la presencia de un enlace doble opcional;

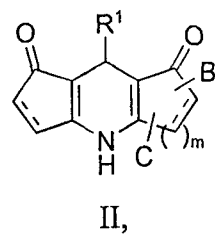
R¹ es seleccionado del grupo que consiste de arilo y heteroarilo;
A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, haloalquil, heteroaril, nitro y -C(O)R², en donde R² es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil e hidroxil;

R³ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil y haloalquil; y

A y R³ tomado juntos con el anillo al cual están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros puede contener 1 o 2 enlaces dobles y puede ser substituido con 1 o 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquénil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquínil, arilalcoxi, haloalquénil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquénil, hidroxialquil, oxo, y -NR⁴R⁵ en donde R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

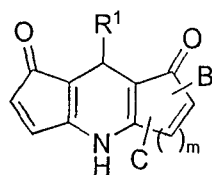
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde A es seleccionado el grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro, y haloalquil; y R^3 es hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde A es seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro y haloalquil; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro, y haloalquil; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de haloalquil.
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es $-C(O)R^2$; en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxí, y R^3 es hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es $-C(O)R^2$; , en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxí, y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de alquil.
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en donde R^2 es hidroxí.
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7 que es ácido 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3- carboxílico.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es $C(O)R^2$; en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxil, y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de haloalquil.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es heteroaril; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, y haloalquil.
11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es tetrazol; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, y haloalquil.
12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene la fórmula II



o una sal, ester, amida, o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable en donde,
 m es un entero 1-2; y
 B y C son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquinil, arilalcoxi, haloalquenil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenil, hidroxialquil, oxo, y $-NR^4R^5$ en donde, R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

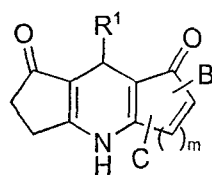
13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tiene la fórmula III:



III,

o una sal, ester, amida, o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

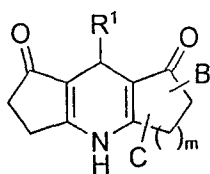
14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tiene la fórmula IV:



IV,

o una sal, ester amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tiene la fórmula V:



V,

o una sal, ester amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es aril;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es fenil;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

18. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 17 seleccionado del grupo que consiste de

8-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diclopenta
[b,e]piridin-1,7-diona,

8-(3-Cianofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diclopenta[b,e]piridin-
1,7-diona,

8-(4-Cloro-3-nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diclopenta
[b,e]piridin -1,7-diona,

8-(3-Nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diclopenta[b,e]piridin-
1,7-diona,

8-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diclopenta[b,e]

piridin- 1,7-diona,

8-(3,4-Diclorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona, y

8-(3-Iodo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]piridin- 1,7-diona.

19. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es heteroaril;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

20. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de benzoxadiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzofuran, furano, y tiofeno;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

21. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde

R¹ es 2,1,3-benzoxadiazol;

m es 1;

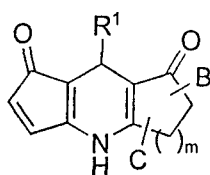
B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

22. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 21 que es

8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona.

23. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tenga la fórmula VI:



VI,

o una sal, ester, amida o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 23 en donde,
 m es 2;
 R¹ es arilo;
 B es hidrógeno; y
 C es hidrógeno.

25. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 23 en donde,
 m es 2;
 R¹ es fenil;
 B es hidrógeno; y
 C es hidrógeno.

26. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 25 que es

9-(3-bromo-4-fluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]quinolina-1,8(4H)-diona.

27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 12 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
29. Un método para tratar una enfermedad en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Reivindicación 1.
30. Un método para tratar una enfermedad en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Reivindicación 12.
31. El método de acuerdo a la Reivindicación 29 en donde, dicha enfermedad es seleccionada en el grupo que consiste de asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes del intestino, neurodegeneración y embolia.

32. El método de acuerdo a la Reivindicación 30 en donde, dicha enfermedad es seleccionada en el grupo que consiste de asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes del intestino, neurodegeneración y embolia.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 00-14719

(51) INT. CL.: A61K 31/44 // 31/12

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 01-03-00

(71) SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 09/262,441

(72) INVENTOR/ES: William A. Carroll, Yiyuan Chen. Irene Drizin, James F. Kerwin y Jimmie L. Moore

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 04-03-99

(33) PAÍS: US

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

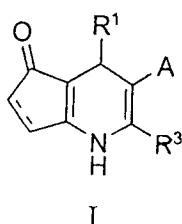
(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS DE DIHIDROPIRIDINA CICLOPENTANONA UTILES COMO ABRIDORES DE CANALES DE POTASIO"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto que tiene la fórmula I



o una sal, ester, amida o prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la línea punteada representa la presencia de un enlace doble opcional;

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de arilo y heteroarilo;

A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, haloalquil, heteroaril, nitro y -C(O)R², en donde R² es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil e hidroxil;

R³ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil y haloalquil; y

A y R³ tomado juntos con el anillo al cual están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros puede contener 1 o 2 enlaces dobles y puede ser substituido con 1 o 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenal, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquenal, arilalcoxi, haloalquenal, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenal, hidroxialquil, oxo, y -NR⁴R⁵ en donde R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02014719 02000003 Folios: 88
Fecha (AMD): 2023-03-01 15:51:55
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



89

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLOExpediente 0-14719.Fecha: 2 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 19 de octubre de 1987,
del folio 54058 al folio 54062 del
libro de Protocolo N° 180, obra el poder
N° 11.700 conferido por ABBOTT
LABORATORIES

domiciliado(a) en Abbott Park - Illinois.
E.U.A.

al doctor JOSE LLORED CAMACHO y/o ALFONSO
LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si.

Revisado_____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-014719

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| SI ☐ | NO ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 2 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-14719

Concepto Técnico no 766 Clasificación Internacional de Patentes A61k 31/44//31/12

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Mayo 22/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

EXPEDIENTE 0-014719

AUTO 0600

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio Lloreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

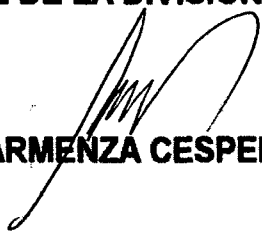
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

06 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 08 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA