



**TUD DE
TE DE
VICION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00065017. 00000000 Folios: 00
Fecha (AÑO): 2000-00-30 16:27:29
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 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 9378272

(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) Philip R. Kym; Benjamin C. Lane; John K. Pratt y Thomas W. vonGeldern

Identificación _____

Dirección 141 Hillside Avenue, Grayslake, IL 60030; 1284 Deer Trail Lane, Libertyville, IL 60048; 8210 61st Avenue, Kenosha, WI 53142 y 4209 West Solon Road, Richmond, IL 60071, Estados Unidos de América

Ciudad Grayslake, Libertyville, Kenosha y Richmond Teléfono 1 847 9378272

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS GLUCOCORTICOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 01-09-99 (31) No. Solicitud 09/388,251

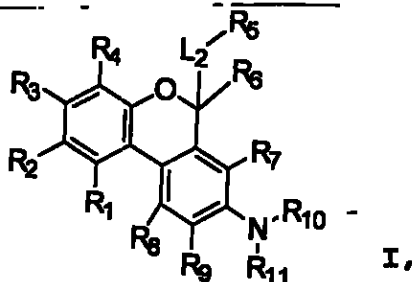
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/10 // 31/35

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



los cuales son útiles como antagonistas de los receptores de los glucocorticoides y para el tratamiento de la diabetes en un mamífero. Por otra parte, cualquier antagonista de los receptores de los glucocorticoides es útil en el tratamiento de la diabetes.

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 de la 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 JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 50,039
FECHA : AGOSTO 11 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 62365817 88836399 Folios: 40
Fecha (AMB): 2000-08-30 16:27:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2722334	7,605,000.00

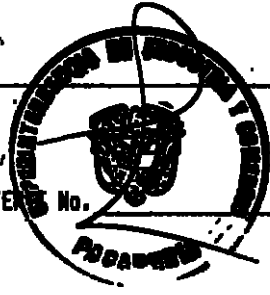
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

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.**

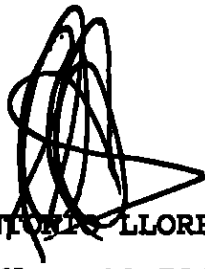
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la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

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE LLOREDA CAMACHO 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

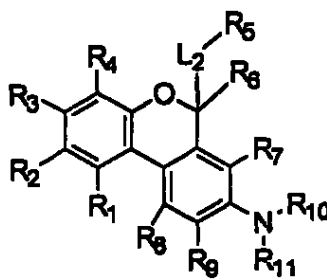
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS GLUCOCORTICOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere compuestos de fórmula I



I

los cuales son útiles como antagonistas de los receptores de los glucocorticoides y para el tratamiento de la diabetes en un mamífero. Por otra parte, cualquier antagonista de los receptores de los glucocorticoides es útil en el tratamiento de la diabetes.

Abbott Laboratories
Caso: 6577.CO.01

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS GLUCOCORTICOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a antagonistas selectivos de los receptores de los glucocorticoides los cuales son útiles para el tratamiento de la diabetes.

Antecedentes de la Invención

La diabetes de Tipo II (también conocida como Diabetes Mellitus no insulino dependiente) es una enfermedad agobiante caracterizada por una anormal elevación de los niveles de la glucosa sanguínea activada por tres factores: producción incrementada de glucosa hepática, inadecuada depuración de la glucosa vía rutas mediadas por la insulina, y captación disminuida de la glucosa circulante por parte de los tejidos. (DeFronzo, *Diabetes Review* 5(3), 177-269, (1997)). La administración de agentes que disminuyen la producción de glucosa hepática es una técnica fundamental en el control de la glucosa sanguínea. (De Feo et al., *Am. J. Physiol.* 257, E35-E42 (1989); Rooney, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77, 1180-1183 (1994); Dinneen et al., *J. Clin. Invest.*, 92, 2283-2290 (1993)). Se ha demostrado que los glucocorticoides tienen las mayores influencias sobre la producción de glucosa. El exceso de glucocorticoides agrava la diabetes establecida mientras que la deficiencia de glucocorticoides reduce la glucosa sanguínea y mejora el control de la glucosa en ratones diabéticos. (Boile, *Diabetes Review*, 1(3), 301-308, (1993); Naeser, *Diabetologia*, 9, 376-379 (1973); Solomon et al., *Horm. Metab. Res.*, 9, 152-156 (1977)).

El mecanismo subyacente responsable de estos efectos es la regulación por lo alto inducida por los glucocorticoides de las enzimas hepáticas

claves requeridas para la gluconeogénesis. (Exton *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.*, 26, 411-457 (1970); KrausFriedmann, *Physiol. Rev.*, 64, 170-259 (1984).

Los agentes farmacéuticos que funcionan como antagonistas de los receptores de los glucocorticoides (GR, sigla en Inglés de glucocorticoide receptor) representan un método novedoso en el control de la diabetes de tipo II.

Los glucocorticoides son hormonas solubles en lípidos sintetizadas en la corteza adrenal. (Neville y O'Hare, The Adrenal Gland, James, Ed. New York, Raven, 1-65, (1979). Estas moléculas pasan fácilmente a través de las membranas y entran en el citoplasma de las células de los tejidos objetivo, en donde se ligan a los receptores de los glucocorticoides secuestrados en el citoplasma por complejación con proteínas de choque térmico. Luego del ligamiento de la hormona a su receptor, el receptor sufre un cambio conformacional que da como resultado la disociación de las proteínas de choque térmico y la translocación del receptor del glucocorticoide unido al ligando dentro del núcleo en donde éste puede ya sea iniciar ó suprimir la transcripción de los genes específicos. La activación transcripcional ocurre cuando el complejo del receptor unido a su ligando se homodimeriza, y el complejo homodimérico receptor-ligando se liga al ADN cromosómico en sitios específicos de la secuencia presente en la región del promotor de los genes regulados. (Beato, *Cell*, 56, 335-344 (1989); Yamamoto, *Annu. Rev. Genet.*, 19, 209-215 (1989)). Entre los genes que los glucocorticoides regulan por lo alto se encuentran diversos genes los cuales juegan importantes papeles en la gluconeogénesis y la glicogenólisis, particularmente sobre la PEPCK y la glucosa-6-fosfatasa. (Hanson y Patel, Adv. Enzymol., Meister, Ed. New York, John Wiley and Sons, Inc., 203-281 (1994); Argaud *et al.*, *Diabetes* 45, 1563-1571 (1996)).

La PEPCK cataliza la conversión de oxaloacetato a fosfoenolpiruvato y la

glucosa-6-fosfatasa cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato en glucosa, ambas transformaciones requeridas para la síntesis de glucosa a partir de oxaloacetato en el hígado. Recientemente, se ha demostrado que la mifepristona (RU486), un potente antagonista GR (v.g., de los receptores de los glucocorticoides) reduce los niveles ARN_m de PEPCCK y de glucosa-6-fosfato en el hígado, y causa una reducción del 50% en los niveles plasmáticos de glucosa en ratones transgénicos diabéticos obesos db/db. (Friedman et al., *J. Biol. Chem.* 272(50) , 31475-31481 (1997)). Si bien los antagonistas GR basados en esteroides han demostrado tener eficacia por sus efectos de disminución *in vivo* de la glucosa, la utilidad de tales agentes se ve limitada debido a los efectos secundarios resultantes de la potente reactividad cruzada con otros receptores de esteroides, en particular con el receptor de la progesterona (PR) y con el receptor de los mineralcorticoides (MR)

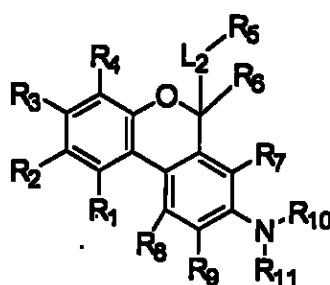
La Patente de los Estados Unidos No. 5,929,058 revela un método para el tratamiento de la diabetes de tipo II consistente en la administración de una combinación de agentes esteroidales que exhiben actividad agonista sobre los receptores de los mineralcorticoides y actividad antagonista sobre los receptores de los glucocorticoides. La patente BE 890773 revela un grupo de derivados dibenzo(b,d)pirano útiles en el tratamiento de úlceras gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, e infecciones virales y bacterianas. La BE 823873 revela un grupo de derivados dibenzo(b,d)pirano usados como agentes ansiolíticos, antidepresivos, y antipsicóticos.

En consecuencia, podría constituir una importante contribución en este campo proporcionar compuestos los cuales sean agentes no esteroidales, selectivos respecto de los glucocorticoides, que antagonicen la actividad funcional mediada por los receptores de los glucocorticoides, y los cuales sean útiles para el tratamiento de mamíferos que sufran de diabetes de tipo II , y útiles para el tratamiento de los síntomas de la diabetes de tipo II, entre los que se incluye la hiperglicemia, inadecuada depuración de la

glucosa, obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, niveles altos de glucocorticoides circulantes, y similares.

Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

ó a una sal ó precursor de droga de éstos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_1 es L_1-R_A ,

R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , y R_9 se seleccionan independientemente entre $-L_1-R_A$ ó H,

L_1 se selecciona entre:

- (1) un enlace covalente,
- (2) -O-,
- (3) $-S(O)_t-$, en donde t es 0, 1, ó 2,
- (4) $-C(X)-$, en donde X es O ó S,
- (5) $-NR_{12}-$, en donde R_{12} se selecciona entre:
 - (a) hidrógeno,

- (b) aril,
- (c) cicloalquil C_1-C_{12} ,
- (d) alcanoil C_1-C_{12} ,
- (e) alcoxicarbonil C_1-C_{12} ,
- (f) alcoxicarbonil C_1-C_{12} sustituido con 1 a 2 grupos aril,
- (g) alquil C_1-C_{12} ,
- (h) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (i) alquenil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (j) alquinil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,

(6) $-NR_{13}C(X)NR_{14}-$ en donde X es O ó S y R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) aril,
- (c) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (d) alquil C_1-C_{12} ,
- (e) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (f) alquenil C_3-C_{12} ,
con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (g) alquinil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,

- (7) $-X'C(X)-$, en donde X corresponde a lo previamente definido y X' es O ó S,
- (8) $-C(X)X'-$, en donde X y X' corresponden a lo previamente definido,
- (9) $-X'C(X)X''-$, en donde X y X' corresponden a lo previamente definido, y X'' es O ó S, con la condición de que cuando X sea O, por lo menos uno entre X' y X'' es O,
- (10) $-NR_{13}C(X)-$,
- (11) $-C(X)NR_{13}-$,
- (12) $-NR_{13}C(X)X'-$,
- (13) $-X'C(X)NR_{13}-$,
- (14) $-SO_2NR_{13}-$,
- (15) $-NR_{13}SO_2-$, y
- (16) $-NR_{13}SO_2NR_{14}-$,

en donde los sustituyentes (6) a (16) se encuentran representados de modo que sus extremos derechos van unidos a R_A ,

R_A se selecciona entre

- (1) $-OH$,
- (2) $-OG$ en donde G es un grupo protector de $-OH$,

- (3) -SH,
- (4) -CN,
- (5) halo,
- (6) haloalcoxi de uno a doce carbonos,
- (7) perfluoroalcoxi de uno a doce carbonos,
- (8) -CHO,
- (9) -NR₁₂R₁₂' en donde R₁₂ corresponde a lo previamente definido y R₁₂' se selecciona entre
 - (a) hidrógeno,
 - (b) aril,
 - (c) cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (d) alcanoil C₁-C₁₂,
 - (e) alcoxicarbonil C₁-C₁₂,
 - (f) alcoxicarbonil C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos aril,
 - (g) alquil C₁-C₁₂,
 - (h) alquil C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (i) alquenil C₃-C₁₂, con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
 - (j) alquinil C₃-C₁₂, con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (10) -C(X)NR₁₃R₁₄,

- (11) $-\text{OSO}_2\text{R}_{15}$ en donde R_{15} se selecciona entre
- (a) aril,
 - (b) cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{12}$,
 - (c) alquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
 - (d) alquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes halo, y
 - (e) perfluoroalquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, con la condición de que cuando R_A sea (1) a (11), L_1 es un enlace covalente,
- (12) alquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
- (13) alquenil $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente,
- (14) alquinil $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente, en donde (12), (13) y (14) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre
- (a) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
 - (b) $-\text{OH}$, con la condición de que dos grupos $-\text{OH}$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (c) $-\text{SH}$, con la condición de que dos grupos $-\text{SH}$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (d) $-\text{CN}$,
 - (e) halo,
 - (f) $-\text{CHO}$,
 - (g) $-\text{NO}_2$,
 - (h) haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$.

- (i) **perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,**
- (j) **$-NR_{12}R_{12}'$,**
- (k) **$=NNR_{12}R_{12}'$,**
- (l) **$-NR_{12}NR_{12}'R_{12}''$, en donde R_{12} y R_{12}' corresponden a lo previamente definido y R_{12}'' se selecciona entre**
 - (i) **hidrógeno,**
 - (ii) **aril,**
 - (iii) **cicloalquil C_3-C_{12} ,**
 - (iv) **alcanoil C_1-C_{12} ,**
 - (v) **alcoxicarbonil C_1-C_{12} ,**
 - (vi) **alcoxicarbonil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos aril,**
 - (vii) **alquil C_1-C_{12} ,**
 - (viii) **alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,**
 - (ix) **alquenil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno, y**
 - (x) **alquinil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,**
- (m) **$-CO_2R_{16}$ en donde R_{16} se selecciona entre**
 - (i) **aril,**
 - (ii) **aril sustituido con 1, 2, ó 3 grupos alquil C_1-C_{12} ,**
 - (iii) **cicloalquil C_3-C_{12} ,**
 - (iv) **alquil C_1-C_{12} , y**
 - (v) **alquil C_1-C_{12} sustituido con aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,**

- (n) $-C(X)NR_{13}R_{14}$,
- (o) $=N-OR_{16}$,
- (p) $=NR_{16}$,
- (q) $-S(O)_tR_{16}$,
- (r) $-X'C(X)R_{16}$,
- (s) $(=X)$, y
- (t) $-OSO_2R_{16}$,

(15) cicloalquil C_3-C_{12} ,

(16) cicloalquenil C_4-C_{12} ,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente,

en donde (15) y (16) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alquil C_1-C_{12} ,
- (b) aril,
- (c) alcoxi C_1-C_{12} ,
- (d) halo, y
- (e) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

(17) perfluoroalquil C_1-C_{12} ,

(18) aril, y

(19) heterociclo

en donde (18) y (19) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alquil C_1-C_{12} ,

- (b) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,
- (c) alcoxicarbonil C_1-C_{12} ,
- (d) alcoxi C_1-C_{12} ,
- (e) halo,
- (f) $-OH$,

con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

- (g) tioalcoxi C_1-C_{12} ,
- (h) perfluoroalquil C_1-C_{12} ,
- (i) $-NR_{12}R_{12}'$,
- (j) $-CO_2R_{16}$,
- (k) $-OSO_2R_{16}$, y
- (l) $(=X)$; ó

R_1 y R_2 unidos forman $-X^*-Y^*-Z^*$ en donde X^* es $-O-$ ó $-CH_2-$, Y^* es $-C(O)-$ ó $-(C(R_{17})(R_{18}))_v-$ en donde R_{17} y R_{18} son independientemente hidrógeno ó alquil C_2-C_{12} y v es 1, 2, ó 3, y Z^* se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2S(O)_t-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NR_{12}-$, $-NR_{12}-$, y $-O-$;

L_2 se selecciona entre

- (1) un enlace covalente,
- (2) alquileo C_1-C_{12} ,
- (3) alquileo C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre
 - (a) espiroalquil C_3-C_8 ,
 - (b) espiroalquenil C_5-C_8 ,
 - (c) oxo,
 - (d) halo, y
 - (e) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

- (4) alquinileno C_1-C_{12} ,
- (5) $-NR_{12}-$,
- (6) $-C(X)-$,
- (7) $-O-$, y
- (8) $-S(O)_t-$; y

R_5 se selecciona entre

- (1) halo,
- (2) $-C(=NR_{12})OR_{15}$,
- (3) $-CN$, con la condición de que cuando R_5 sea (1), (2), ó (3), L_2 es un enlace covalente,
- (4) alquil C_1-C_{12} ,
- (5) alquini C_2-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_3 cuando L_3 es diferente a un enlace covalente,
- (6) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (7) heterociclo,
- (8) aril

en donde (4) - (8) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

- (b) -SH, con la condición de que dos grupos -SH no vayan ligados al mismo carbono,
- (c) -CN,
- (d) halo,
- (e) -CHO,
- (f) -NO₂,
- (g) haloalcoxi C₁-C₁₂,
- (h) perfluoroalcoxi C₁-C₁₂,
- (i) -NR₁₃'R₁₄' en donde R₁₃' y R₁₄' se seleccionan entre:
 - (i) hidrógeno,
 - (ii) alcanoil C₁-C₁₂,
 - (iii) alcoxycarbonil C₁-C₁₂,
 - (iv) alcoxycarbonil C₁-C₁₂ sustituido con 1 a 2 sustituyentes fenil,
 - (v) cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (vi) alquil C₁-C₁₂,
 - (vii) alquil C₁-C₁₂ sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C₁-C₁₂, cicloalquil C₃-C₁₂, y aril,
 - (viii) alquenil C₃-C₁₂,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,

- (ix) alquinil C₃-C₁₂,

con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,

- (x) aril,
- (xi) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C₁-C₁₂, alcanoiloxi C₁-C₁₀, alcoxycarbonil C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo, -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono; tioalcoxi de uno a doce carbonos,

perfluoroalquil de uno a doce carbonos,
 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{12}'$, $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{16}$, y $(=\text{X})$, ó
 R_{13}' y R_{14}' junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman
 un anillo seleccionado entre:

- (i) aziridina,
- (ii) azetidina,
- (iii) pirrolidina,
- (iv) piperidina,
- (v) pirazina,
- (vi) morfolina,
- (vii) tiomorfolina, y
- (viii) tiomorfolina sulfona

en donde (i) - (viii) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3
 grupos alquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,

- (j) $=\text{NNR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (k) $-\text{NR}_{12}\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (l) $-\text{CO}_2\text{R}_{13}$,
- (m) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (n) $=\text{N-OR}_{13}$,
- (o) $=\text{NR}_{13}$,
- (p) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_{15}$,
- (q) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{R}_{13}$,
- (r) $(=\text{X})$,
- (s) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q\text{-Z-R}_{15}$ en donde R_{15} corresponde a lo
 previamente definido, q es 1, 2, ó 3, y Z es O ó
 $-\text{S}(\text{O})_t-$,
- (t) $-\text{OC}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (u) $-\text{OSO}_2\text{R}_{16}$,
- (v) alcanoiolo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
- (w) $-\text{L}_\text{B}\text{R}_{30}$ en donde L_B se selecciona entre
 - (i) un enlace covalente,
 - (ii) $-\text{O}-$,

(iii) $-\text{S}(\text{O})_t-$, y

(iv) $-\text{C}(\text{X})-$, y

R₃₀ se selecciona entre:

(i) alquil C₁-C₁₂,

(ii) alquenil C₁-C₁₂,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_B cuando L_B es diferente a un enlace covalente,

(iii) alquinil C₁-C₁₂, con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_B cuando L_B es diferente a un enlace covalente, en donde (i), (ii), y (iii) pueden ir opcionalmente sustituidos con cicloalquil C₃-C₁₂, -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono, aril, y heterociclo,

(iv) aril,

(v) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C₁-C₁₂, halo, -NO₂, y -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,

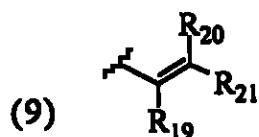
(vi) heterociclo, y

(vii) heterociclo sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C₁-C₁₂, halo, -NO₂, y -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,

(x) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{X}''\text{R}_{15}$,

(y) $-C(=NR_7)OR_{15}$, y

(z) $-NR_7(X)NR_{13}'R_{14}'$,



con la condición de que cuando R_5 sea (9), L_3 es diferente a $-NR_{12}-$ ó a $-O-$,

en donde el doble enlace carbono-carbono se encuentra en la configuración Z ó E, y

R_{19} , R_{20} , y R_{21} se seleccionan independientemente entre

- (a) hidrógeno,
- (b) halo,
- (c) alquil C_1-C_{12} , y
- (d) alquil C_1-C_{12} sustituido con
 - (i) alcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ii) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iii) $-SH$, con la condición de que dos grupos $-SH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iv) $-CN$,
 - (v) halo,
 - (vi) $-CHO$,
 - (vii) $-NO_2$,
 - (viii) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ix) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (x) $NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xi) $=NNR_{13}'R_{14}'$,
 - (xii) $-NR_{12}NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xiii) $-CO_2R_{15}$,
 - (xiv) $-C(X)NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xv) $=N-OR_{15}$,

- (xvi) $=NR_{15}$,
- (xvii) $-S(O)_tR_{15}$,
- (xviii) $-X'C(X)R_{15}$,
- (xix) $(=X)$,
- (xx) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{15}$,
- (xxi) $-OC(X)NR_{13}'R_{14}'$,
- (xxii) $-L_BR_{30}$,
- (xxiii) alcanoioloxi C_1-C_{12} ,
- (xxiv) $-OSO_2R_{16}$, y
- (xxv) $-NR_7(X)NR_{13}'R_{14}'$, ó

R_{20} y R_{21} unidos forman un anillo seleccionado entre

- (a) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (b) cicloalquenil C_4-C_{12} , y

- (c) $\begin{array}{c} R_{22} \\ \diagup \\ = \\ \diagdown \\ R_{23} \end{array}$ (aleno) en donde R_{22} y R_{23} son independientemente hidrógeno ó alquil C_1-C_{12} , y

(10) los carbonos de un cicloalquenil C_4-C_{12} , en donde el grupo cicloalquenil ó el anillo formado por R_{20} y R_{21} unidos, pueden ir opcionalmente sustituidos con uno ó dos sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alcoxi C_1-C_{12} ,
- (b) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,
- (c) $-SH$, con la condición de que dos grupos $-SH$ no vayan ligados al mismo carbono,
- (d) $-CN$,
- (e) halo,
- (f) $-CHO$,

- (g) $-\text{NO}_2$,
- (h) haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
- (i) perfluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
- (j) $-\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (k) $=\text{NNR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (l) $-\text{NR}_{12}\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (m) $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$,
- (n) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (o) $=\text{N-OR}_{15}$,
- (p) $=\text{NR}_{15}$,
- (q) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_{15}$,
- (r) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{R}_{15}$,
- (s) $(=\text{X})$,
- (t) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q\text{-Z-R}_{15}$,
- (u) $-\text{OC}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (v) $-\text{L}_B\text{R}_{30}$
- (w) alcanoiloxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
- (x) $-\text{OSO}_2\text{R}_{16}$, y
- (y) $-\text{NR}_7(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$;

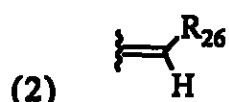
R_6 es hidrógeno ó alquil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$; ó

$-\text{L}_2\text{-R}_5$ y R_6 unidos forman



en donde d es 1, 2, 3, ó 4 y A se selecciona entre

- (a) $-\text{CH}_2-$,
- (b) $-\text{O}-$,
- (c) $-\text{S}(\text{O})_t$, y
- (d) $-\text{NR}_{12}-$, ó



en donde el doble enlace carbono-carbono puede encontrarse en la configuración E ó Z y R₂₆ se selecciona entre

- (a) aril,
- (b) heterociclo,
- (c) alquil C₁-C₁₂,
- (d) cicloalquil C₃-C₁₂,
- (e) cicloalquenil C₄-C₁₂, y
- (f) cicloalquenil C₄-C₁₂, en donde (a) - (f) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre
 - (i) alcoxi C₁-C₁₂,
 - (ii) -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iii) -SH, con la condición de que dos grupos -SH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iv) -CN,
 - (v) halo,
 - (vi) -CHO,
 - (vii) -NO₂,
 - (viii) haloalcoxi C₁-C₁₂,
 - (ix) perfluoroalcoxi C₁-C₁₂,
 - (x) -NR₁₃'R₁₄',
 - (xi) =NNR₁₃'R₁₄',
 - (xii) -NR₁₂NR₁₃'R₁₄',
 - (xiii) -CO₂R₁₅,
 - (xiv) -C(X)NR₁₃'R₁₄',
 - (xv) =N-OR₁₅,
 - (xvi) =NR₁₅,
 - (xvii) -S(O)_tR₁₅,
 - (xviii) -X'C(X)R₁₅,

- (xix) (=X),
- (xx) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{15}$,
- (xxi) $-L_B R_{30}$,
- (xxii) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,
- (xxiii) $-OSO_2 R_{16}$, y
- (xxiv) $-NR_{12}(X)NR_{13}'R_{14}'$,

R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente entre

- (i) hidrógeno,
- (ii) alcanoil C_1-C_{12} ;
- (iii) alcoxicarbonil C_1-C_{12} ;
- (iv) alcoxicarbonil C_1-C_{12} y va sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fenil,
- (v) cicloalquil C_1-C_{12} ,
- (vi) alquil C_1-C_{12} ,
- (vii) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C_1-C_{12} , cicloalquil C_3-C_{12} , y aril,
- (viii) alquenil C_3-C_{12} ,
con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,
- (ix) alquinil C_3-C_{12} ,
con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,
- (x) aril,
- (xi) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C_1-C_{12} , alcanoiloxi C_1-C_{12} , alcoxicarbonil C_1-C_{12} , alcoxi C_1-

C_{12} , halo, -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono, tioalcoxi C_1-C_{12} , perfluoroalquil C_1-C_{12} , $-NR_{12}R_{12}'$,
 $-CO_2R_{15}$,
 $-OSO_2R_{16}$, y
 $(=X)$,

(xii) $-S(O)_tR_{35}$, en donde t es 0, 1, ó 2, y R_{35} se selecciona entre

- (1) alquil C_1-C_{12} ,
- (2) alquenil C_2-C_{12} ,
- (3) alquinil C_2-C_{12} en donde (1) - (3) pueden ir opcionalmente sustituidos,
- (4) -OH, y
- (5) $-NR_{12}R_{12}'$;

R_{10} y R_{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un anillo seleccionado entre

- (i) aziridina,
- (ii) azetidina,
- (iii) pirrolidina,
- (iv) piperidina,
- (v) pirazina,
- (vi) morfolina,
- (vii) tiomorfolina, y
- (viii) tiomorfolina sulfona

en donde (i) - (viii) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos alquil C_1-C_{12} , ó

R_{10} y R_7 junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo

de 5, 6, ó 7 miembros con 0, 1, ó 2 dobles enlaces y 0 - 4 sustituyentes seleccionados de un grupo conformado por alquil, halógeno, y oxo; y

R_{35} y R_7 junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo de 5, 6, ó 7 miembros con 0, 1, ó 2 dobles enlaces y 0 - 4 sustituyentes seleccionados de un grupo conformado por alquil, halógeno, y oxo

La presente invención se refiere además a métodos para selectivamente antagonizar ó parcialmente antagonizar los receptores de los glucocorticoides.

La presente invención se refiere adicionalmente a métodos de tratamiento de mamíferos con diabetes de tipo II , y/o tratamiento de uno ó más de los siguientes síntomas de la diabetes de tipo II: hiperglicemia; hiperinsulinemia; inadecuada depuración de la glucosa; obesidad; hipertensión, ó niveles altos de glucocorticoides, métodos consistentes en la administración de uno ó más compuestos que antagonizan al receptor de los glucocorticoides, preferiblemente en ausencia de compuestos que estimulen dicho receptor.

La presente invención se refiere por otra parte a métodos de tratamiento de mamíferos con diabetes de tipo II , y/o para tratar uno o más de los siguientes síntomas de la diabetes de tipo II: hiperglicemia; hiperinsulinemia; inadecuada depuración de la glucosa; obesidad; hipertensión, ó niveles altos de glucocorticoides, mediante la administración de uno ó más compuestos de fórmula I.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de formula I.

Descripción Detallada de la Invención

El término "alcanoil" se refiere a un grupo alquil unido al grupo molecular padre a través de un grupo carbonilo.

El término "alcanoiloxi" se refiere a un grupo alcanoil unido al grupo molecular padre a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquenil" se refiere a un grupo monovalente de cadena recta o ramificada de dos a doce carbonos obtenido a partir de un hidrocarburo que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquil unido al grupo molecular padre a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxicarbonil" se refiere a un grupo éster, por ejemplo, un grupo alcoxi unido a la mitad molecular padre a través de un grupo carbonilo.

El término "alquil" se refiere a un grupo monovalente de cadena recta o ramificada de uno a doce carbonos obtenido a partir de un hidrocarburo saturado.

El término "alquilenos" se refiere a un grupo divalente de cadena recta o ramificada de uno a doce carbonos obtenido a partir de un alcano.

El término "alquinil" se refiere a un hidrocarburo monovalente de cadena recta o ramificada de dos a doce carbonos con por lo menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "alquinileno" se refiere a un grupo divalente de cadena recta o ramificada de dos a doce carbonos obtenido a partir de un alquino.

El término "amino se refiere a -NH_2 .

El término "aril" se refiere a un sistema anular carbocíclico mono ó bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos. El grupo aril puede también ir fusionado con un anillo ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentano ó ciclopenteno.

El término "carboxi" se refiere a $\text{-CO}_2\text{H}$.

El término "cicloalquenil" se refiere a un grupo monovalente obtenido a partir de un hidrocarburo cíclico ó bicíclico de tres a doce carbonos que posee por lo menos un doble enlace carbono-carbono.

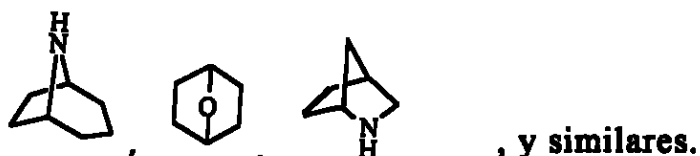
El término "cicloalquil" se refiere a un grupo monovalente de tres a doce carbonos obtenido a partir de un hidrocarburo saturado cíclico ó bicíclico.

El término "halo" se refiere a F, Cl, Br, ó I.

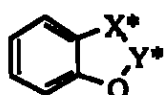
El término "heterociclo" representa un anillo de 4, 5, 6, ó 7 miembros que contiene uno, dos, ó tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo conformado por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos de 4 y 5 miembros tienen de cero a dos dobles enlaces, y los de 6 y 7 miembros de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclo" también abarca grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los cuales cualquiera de los anteriores anillos heterocíclicos se encuentra fusionado a uno ó dos anillos independientemente seleccionados entre un anillo aril, un anillo ciclohexano, un anillo ciclohexeno, un anillo ciclopentano, un anillo ciclopenteno ú otro anillo monocíclico heterocíclico. Entre los heterociclos se incluyen acridinil, bencimidazolil, benzofuril, benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, biotinil, cinnolinil, dihidrofuril, dihidroindolil, dihidropiraniil, dihidrotienil, ditiazolil, furil, homopiperidinil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, indolil,

isoquinolil, isotiazolidinil, isotiazolil, isoxazolidinil, isoxazolil, morfolinil, oxadiazolil, oxazolidinil, oxazolil, piperazinil, piperidinil, piranil, pirazolidinil, pirazinil, pirazolil, pirazolinil, piridazinil, piridil, pirimidinil, pirimidil, pirrolidinil, pirrolinil, pirrolil, quinolinil, quinoxalil, tetrahydrofuril, tetrahydroisoquinolil, tetrahydroquinolil, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, tiazolil, tienil, tiomorfolinil, triazolil, y similares.

Dentro de los heterocíclicos también se incluyen aquellos grupos bicíclicos con puentes en donde un grupo monocíclico heterocíclico posee un puente conformado por grupo alquileo tal como:



Dentro de los heterocíclicos también se incluyen compuestos de la fórmula



en donde X^* se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2O-$ y $-O-$, y Y^* se selecciona entre $-C(O)-$ y $-(C(R''))_v-$, en donde R'' es hidrógeno ó alquil de uno a cuatro carbonos, y v es 1-3. Entre estos heterociclos se incluyen 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil, y similares.

El término "heterocicloalquil" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo no aromático, parcialmente insaturado ó completamente saturado de 4 a 8 miembros que tiene uno ó dos heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden opcionalmente encontrarse oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede opcionalmente ir cuaternizado.

El término "amino N-protégido" (amina protegida en el N) se refiere a grupos que tienen el propósito de proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Se describen en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, New York (1981)) algunos grupos protectores del nitrógeno comunes. Entre los grupos protectores de N se encuentran formil, acetil, benzoil, pivaloil, t-butilacetil, fenilsulfonil, bencil, t-butiloxycarbonil (Boc), y benciloxycarbonil (Cbz).

El término "carboxi O-protégido" se refiere a un éster protector de un grupo ácido carboxílico ó amida típicamente empleado para bloquear ó proteger la funcionalidad ácido carboxílico en tanto se llevan a cabo las reacciones que involucren otros sitios funcionales del compuesto. Grupos protectores de carboxi se revelan en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (1981). Adicionalmente, un grupo protector de carboxi puede usarse a manera de un precursor de droga, precursor que puede fácilmente clivarse in vivo precisamente por el grupo protector carboxi, por ejemplo mediante hidrólisis enzimática, a fin de liberar la molécula padre biológicamente activa. Tales grupos protectores de carboxi son bien conocidos por los expertos en este campo de la industria, y tienen un amplio uso en la protección de grupos carboxilo en los campos de la producción de penicilina y cefalosporina, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,840,556 y 3,719,667.

El término "oxo" se refiere a ($=O$).

El término "precursores de drogas farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellos precursores de drogas de los compuestos de la presente invención los cuales, dentro del alcance de un juicio médico adecuado, son apropiados para uso en contacto con los tejidos humanos y de animales sin respuestas de toxicidad, irritación, o alérgicas indeseables, y similares, precursores que caen dentro de una relación riesgo/beneficio

razonable, con eficacia demostrada para su uso pretendido. Caben dentro de esta definición las formas zwitteriónicas, en donde fuere posible su uso, de los compuestos de la presente invención .

El término "precursor de droga" se refiere a un compuesto que es rápidamente transformado *in vivo* con lo cual se produce el compuesto padre de fórmula anterior, por ejemplo a través de hidrólisis dentro de la sangre. Se hace una discusión completa sobre el tema en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*. Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas obras citadas aquí a manera de solo referencia.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance de un juicio médico adecuado, apropiadas para uso en contacto con los tejidos humanos y de animales sin la toxicidad, irritación, ni la respuesta alérgica indeseables, y similares, y las cuales se pueden considerar que caen dentro de una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en este campo de la industria. Por ejemplo, S.M. Berge, *et al.* describe en detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la presente invención, o por separado a través de la reacción de la base libre con un ácido orgánico apropiado. Entre los ejemplos representativos de dichas sales farmacéuticamente aceptables obtenidas por adición de ácidos se encuentran las sales acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-

naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos se incluye las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como también las sales de amonio, de amonio cuaternario, y de cationes amina, incluyendo, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden existir a modo de estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos ó quirales. Dichos estereoisómeros son "R" ó "S" dependiendo de la configuración presentada por los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros posibles y las mezclas de éstos. Dentro de los estereoisómeros se incluyen los enantiómeros y diastereómeros, y las mezclas iguales de enantiómeros se designan con ($\pm$). Pueden prepararse los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención por síntesis a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contengan centros asimétricos o quirales ó mediante la preparación de mezclas racémicas a lo cual sigue su resolución usando métodos bien conocidos por los expertos en este campo de la industria. Tales métodos de resolución son ejemplificados por: (1) ligado de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización ó por cromatografía, y posterior liberación (separación) del producto ópticamente puro del auxiliar; (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos utilizando columnas cromatográficas quirales.

Pueden también existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. La presente invención contempla los diversos

isómeros geométricos y mezclas de éstos resultantes del arreglo o configuración que exhiban los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono ó el arreglo de los sustituyentes alrededor de un anillo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan según exhiban la configuración Z ó E en donde el término "Z" representa sustituyentes ubicados en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono y el término "E" representa sustituyentes ubicados en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono. El arreglo de los sustituyentes alrededor de un anillo se designan como cis ó trans en donde el término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en donde los sustituyentes se encuentran dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se designan cis/trans.

Métodos para los Estudios de Ligamiento de Radioligandos realizados con Preparaciones Citosólicas de Receptores de los Glucocorticoides y de la Progesterona Humanos

Se utilizó el procedimiento descrito en *Anal. Biochem.* 1970, 37, 244-252, artículo mencionado en el presente documento con propósitos de solo referencia. Resumidamente, se obtuvieron preparaciones citosólicas de la isoforma de los receptores de los glucocorticoides humanos [GRX] y de la isoforma de los receptores de la progesterona A humana [PRA, sigla en Inglés de progesterone Receptor A] de la compañía Ligand Pharmaceuticals (San Diego, CA). Los cADNs de ambos receptores se clonaron dentro de vectores de expresión de baculovirus y se expresaron en células SF21 de insectos. Se compró [^3H]-dexametasona (Dex, actividad específica: 82-86 Ci/mmol) y [^3H]-progesterona (Prog, actividad específica: 97-102 Ci/mmol) de la empresa Amersham Life Sciences (Arlington Heights, IL). Las placas de fibra de vidrio MAFO NOB tipo C, para multiensayo se compraron de las producidas por Millipore (Burlington, MA). El gel Hydroxyapatite Bio-Gel HTP se

consiguió en Bio-Rad Laboratories (Hercules, CA). Los reactivos Tris(hidroximetil)aminometano (Tris), ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), glicerol, ditioneitol (DTT) y el molibdato de sodio se obtuvieron en Sigma Chemicals (St. Louis, MO). El fluido de centelleo Microscint-20 fue comprado a Packard Instrument (Meriden, CT).

Se prepararon soluciones de stock (32 mM) de los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO), como también soluciones 50X de los compuestos de prueba a partir de la solución 32 mM con una mezcla 50:50 de DMSO/etanol. La solución 50 X luego se diluyó con el buffer de ligamiento que contenía 10 mM de Tris-HCl, 1,5 mM de EDTA, 10% de glicerol, 1 mM de DTT, 20 mM de molibdato de sodio, pH 7,5 @ 4°C. 1% de DMSO/etanol estuvo presente en el ensayo de ligamiento. Las reacciones de ligamiento de GRX y PRA se llevaron a cabo en placas Millipore Multiscreen. Para los ensayos de ligamiento del GR, se mezclaron la [³H]-Dex (~35,000 dpm (~0,9 nM)), citosol de GRX (~35 µg de proteína), los compuestos de prueba y el buffer de ligamiento en un volumen total de 200 µL y se incubó la mezcla a 4°C en el transcurso de una noche sobre un agitador de placas. El ligamiento específico se definió como la diferencia entre el ligamiento de [³H]-Dex en ausencia y en presencia de 1 µM de Dex no radiomarcada.

Para el caso de los ensayos de ligamiento al PR, la [³H]Prog (~36,000 dpm (~0,8 nM)), el citosol del PRA (~40 µg de proteína), los compuestos de prueba y el buffer de ligamiento se mezclaron en un volumen total de 200 µL y se incubó a 4°C durante una noche en un agitador de placas. El ligamiento específico se definió como la diferencia entre el ligamiento de [³H]Prog en ausencia y en presencia de 3 µM de Prog no radiomarcada.

Después de una noche de incubación, 50 µL de una pasta de hidroxiapatita (25 % peso/volumen) se agregaron a cada orificio y las placas se incubaron durante ~10 min a 4°C en un agitador de placas. Las

placas se succionaron con un tubo de vacío Millipore y cada orificio se enjuagó con 300 µL de buffer de ligamiento enfriando con hielo. Se agregó una alícuota de 250 µL de Packard Microscint-20 a cada orificio y los orificios se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. La cantidad de radioactividad se determinó con una lectora de placas TopCount de Packard.

Determinación de la Constante de Inhibición (K_i)

La concentración de compuestos de prueba que inhibió el 50% del ligamiento específico (CI₅₀) se determinó a partir de un análisis Hill de los experimentos de ligamiento competitivo. La K_i de los compuestos de prueba se determinó usando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = CI_{50} / (1 + [L^*] / [K_L])$ en donde L* es la concentración de radioligando y K_L es la constante de disociación del radioligando determinada a partir de un análisis de saturación. Para el GRX, la K_L fue de 1,5 nM, y para el PRA, la K_L fue de 4,5 nM. Las potencias inhibitorias de los compuestos de la presente invención y su selectividad por los receptores GR y PR pueden luego determinarse.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto o compuestos de la presente invención formulados junto con uno más vehículos portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden específicamente formularse para administración oral en forma líquida o sólida, para inyección parenteral, o para administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a humanos y a otros animales por las vías oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, y por aplicación tópica (en forma de polvos, ungüentos, gotas), por aplicación bucal, ó a manera de un spray nasal u oral. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "parenteral", se refiere a los modos de administración entre los que se

incluye el intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutáneo y la inyección e infusión intra-articular.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención diseñadas para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como también los polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Entre los ejemplos de vehículos portadores diluentes o solventes, acuosos y no acuosos, se encuentran el agua, etanol, polioles, (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y las mezclas apropiadas de los anteriores, aceites vegetales (tales como el aceite de olivas), y los ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como la lecitina, el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. El tamaño de partícula reducido puede mantener la actividad biológica.

Estas composiciones pueden también contener auxiliares de formulación tales como agentes preservativos, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antimicóticos, como por ejemplo, parabenos, clorobutanol, ácido sórbico y similares. También puede ser razonable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede llevarse a cabo a través de la inclusión de agentes retardadores de la absorción tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

Con el fin de prolongar el efecto de una droga, resulta deseable en ciertos casos disminuir la velocidad de absorción de la droga aplicada a través de una inyección intramuscular o subcutánea. Esto se puede realizar mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo

que tenga una pobre solubilidad en agua. La rata de absorción de la droga dependerá entonces de su rata de disolución la cual, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina específica que tenga la droga. Opcionalmente, la absorción retardada de una droga administrada por vía parenteral se lleva a cabo mediante la disolución o la suspensión de la droga en un vehículo oleoso.

Las formas de dosificación en inyectables de depósito se elaboran mediante la formación de matrices de microencapsulación de la droga dentro de polímeros biodegradables tales como aquellos del tipo poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación droga/polímero y de la naturaleza del polímero que se emplee en particular, puede controlarse la rata de liberación de la droga. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan a través del atrapamiento de la droga en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, o a través de la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Entre las formas de dosificación sólidas para administración oral se incluyen las cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y granulados. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o vehículo portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio, ó fosfato dicálcico y/o a) materiales de relleno o diluentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivípirrolidinona, sacarosa, y goma acacia, c) humectantes como el glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar,

carbonato de calcio, almidón de papa o de yuca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como la parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerina, h) agentes absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de las anteriores. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras la forma de dosificación puede también comprender agentes bufferizantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden también emplearse como materiales de llenado de cápsulas de gelatina blanda o dura a través del uso de excipientes como la lactosa así como también de polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como los revestimientos entéricos, los revestimientos de control de la liberación del principio activo y otros revestimientos bien conocidos en el campo de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden también incluir agentes opacificantes y también puede tratarse de una composición que permita solamente la liberación del ingrediente o los ingredientes activo(s), o preferencialmente, que se permita su liberación en una cierta porción del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones de imbibición que pueden utilizarse se incluyen sustancias poliméricas y las ceras.

Los compuestos activos pueden también micro-encapsularse, si así resulta apropiado, con uno o más excipientes de los arriba mencionados.

Se incluyen dentro de las formas de dosificación líquida para administración oral las emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y

elíxires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluentes inertes comúnmente utilizados en este campo de la industria tales como por ejemplo agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1-3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en especial, aceite de semillas de algodón, de semillas de girasol; de maní; de oliva, de germen, de maíz, de cástor, y de ajonjolí), glicerol, tetrahidrofurfurilalcohol polietilenglicoles, y ésteres de ácidos grasos del sorbitán, y mezclas de los anteriores.

Además de los diluentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir auxiliares de formulación tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y suspensores, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres polioxietilénicos del sorbitol y del sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y goma tragacanto, y mezclas de éstos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal se encuentran preferiblemente en forma de supositorios, los cuales pueden prepararse a través de la mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos apropiados no irritantes, tales como la manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero se tornan líquidos a la temperatura corporal y ya fundidos en la cavidad rectal o vaginal liberan el compuesto activo.

Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en este campo, los liposomas

corresponden, en términos generales, a derivados de fosfolípidos ó de otras sustancias lipídicas. Los liposomas son formados por cristales líquido mono- ó multi-lamelares, hidratados, los cuales se encuentran dispersos en un medio acuoso. Cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas puede utilizarse. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, preservativos, excipientes, y similares. Entre los lípidos preferidos se mencionan los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas.

Los métodos para formar liposomas son bien conocidos en este campo de la industria. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 *et seq.*

Entre las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente invención se incluyen los polvos, aerosoles, ungüentos e inhalantes. El componente activo va en comezcla bajo condiciones estériles con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable y puede requerirse la presencia de los preservativos, buffers, o propelentes que sean necesarios. También se encuentran contempladas dentro del alcance de la presente invención las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para lo ojos, los polvos y las soluciones.

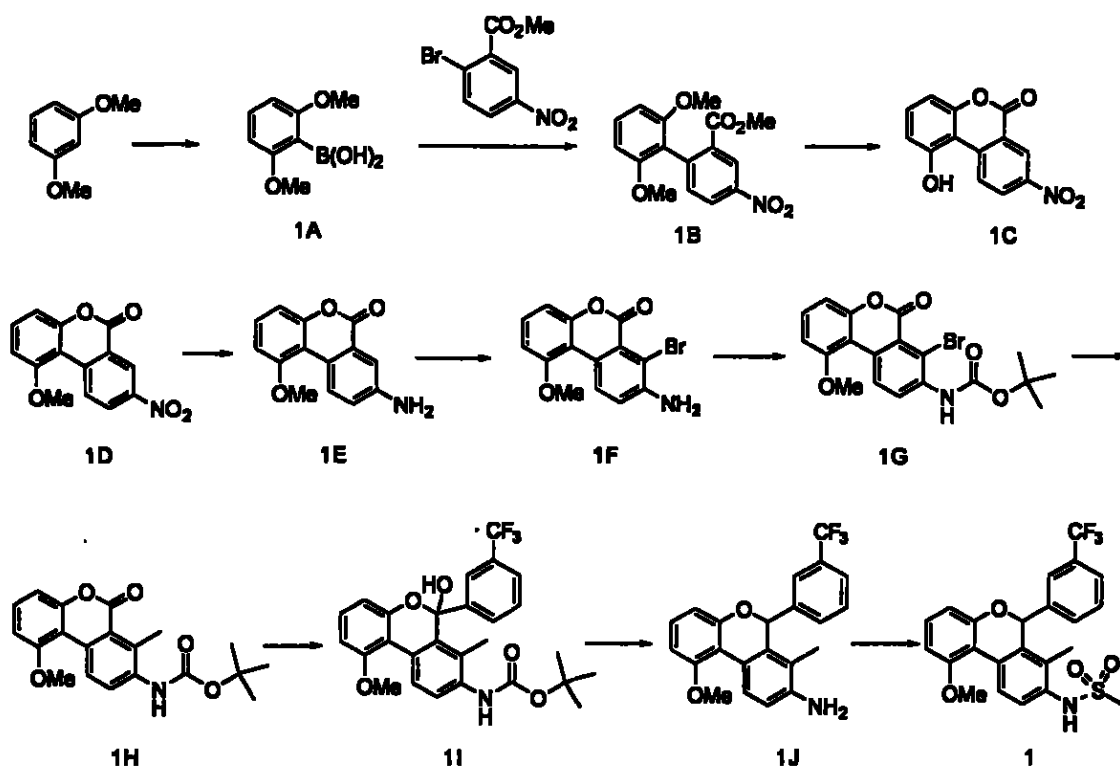
Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar de modo que se obtenga una cantidad de compuesto(s) activo(s) que sea eficaz en cuanto el logro de la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración específicos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto específico empleado, ruta de administración, la severidad de la condición a ser tratada, y el estado de salud e historia clínica previa del paciente a ser tratado. Sin embargo, cae dentro de la capacidad de los médicos o

expertos en este campo comenzar con dosis más bajas del compuesto que las requeridas para lograr el efecto terapéutico deseado e ir gradualmente incrementando las dosis hasta que se logre dicho efecto terapéutico deseado.

En términos generales, se administran oralmente a un paciente mamífero niveles de dosificación que van desde aprox. 1 hasta aprox. 20 mg de compuesto activo por kilogramo de peso corporal por día. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede dividirse en múltiples dosis con propósitos de su administración, v.g., dos a cuatro dosis separadas por día.

Las siguientes abreviaturas han sido usadas en las descripciones del esquema de síntesis, y en la sección de Ejemplos consignada más adelante: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ = complejo de trifluoruro de boro-dietil éter; DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido; y THF = tetrahidrofurano.

Los compuestos y procesos de la presente invención podrán entenderse mejor si se hace la lectura del siguiente Esquema de Síntesis el cual ilustra los métodos a través de los cuales pueden prepararse los compuestos de la presente invención.

Esquema I

Tal como se ejemplifica en el Esquema I, el resorcinol dimetil éter puede metalarse con una base fuerte tal como *n*- ó *sec*-butil litio, tratarse luego con un trialcóxiborato tal como trimetil- ó triisopropilborato e hidrolizarse con ácido tal como HCl 2M para producir así el ácido borónico 1A. El tratamiento de 1A con 5-nitro-2-bromobenzoato de metilo en presencia de un catalizador de paladio como por ejemplo el tetrakis(trifenilfosfina)palladium(0) ó diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) permite la obtención del bifenil 1B. La demetilación de 1B puede llevarse a cabo con reactantes tal como BBr₃, para producir así la hidroxilactona 1C, la cual luego con agentes alquilantes tal como el yoduro de metilo da lugar al compuesto 1D. La conversión de 1D en la amina 1E puede efectuarse usando gas hidrógeno y un catalizador de paladio tal como 10% de paladio en carbón activado. El tratamiento de 1E con agentes tales como la *N*-bromosuccinimida ó el tribromuro de piridinio da lugar a una bromación regioselectiva para obtener así 1F, el cual luego se protege como su *t*-butil carbamato 1G por tratamiento con trifosgeno y alcohol *t*-butílico. La conversión de 1G en 1H puede realizarse usando catalizadores de paladio tales como bis(difenilfosfino)

ferroceno-]dicloropaladio(II) ó tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) en presencia de ligandos como por ejemplo tetrametilestaño ó el isopropeniltrimetilestaño. La introducción de grupos funcionales en la posición C-5 puede lograrse a través de la adición de reactivos organometálicos tales como el bromuro de 3-trifluorometilfenilmagnesio en el carbonilo de C-5 de 1H para producir así el compuesto 1I, seguida por una desoxigenación con ácidos Lewis tales como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_3$ y agentes reductores como el trietilsilano para producir así la anilina libre 1J. La conversión final de 1J en el compuesto 1 puede llevarse a cabo a través del tratamiento de la anilina 1J con metilsulfonil cloruro para producir así la sulfonamida 1.

Entre los compuestos acordes con la presente invención se incluyen los siguientes:

N-[1-metoxi-7-metil-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il]metanosulfonamida;

N-(7-bromo-1-metoxi-6-fenil-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il)metanosulfonamida;

N-[7-bromo-1-metoxi-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il] metanosulfonamida;

N-[1-metoxi-7-(1-metiletenil)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il]metanosulfonamida;

N-[7-etenil-1-metoxi-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il]metanosulfonamida.

EJEMPLOS

Ejemplo 1A

Una solución de 1,3-dimetoxibenceno (33,2 g, 240 mmol) en hexanos (20 mL) a -20°C se trató secuencialmente con n-butil litio (100 mL de una solución 2,4 M en hexanos, 240 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,81 mL, 12 mmol), se agitó a 23°C durante 1,5 horas, se enfrió a -78°C, se trató con triisopropilborato (60,9 mL, 264 mmol) en dietil éter (60 mL) en el transcurso de 1,5 horas agregando una porción adicional de dietil éter (150 mL) para mantener la agitación, luego, se agitó a 23°C durante 2 horas, se vertió en hielo (150 mL) y se agregó HCl 3 M (150 mL), y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró, operación durante la cual precipitó un sólido blanco a partir de la solución. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos para producir así el compuesto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 200 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1B

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1A, metal 5-nitro-2-bromobenzoato (25,8 g, 99,2 mmol), (21,7 g, 119 mmol), carbonato de cesio (97,1 g, 298 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,5 g, 5,0 mmol) en DMF (300 mL) se agitó durante 24 horas a 80°C, se enfrió a 23°C, se trató con agua (600 mL), y se extrajo con acetato de etilo (800 mL). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró, operación durante la cual precipitó un sólido amarillo claro a partir de la solución. La mezcla se colocó en un congelador (-20°C) durante 2 horas, luego se filtró con lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 318 (M+H)⁺ y 335 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1C

Una solución del compuesto del Ejemplo 1B (11,1 g, 35,1 mmol) en diclorometano (60 mL) a -78°C se trató con tribromuro de boro (25,0 g, 99,8 mmol), se calentó a 23°C durante 1 hora, se volvió a enfriar a -78°C , y se trató con metanol (100 mL). La mezcla se calentó a 0°C , y el precipitado se recogió mediante filtración y se recrystalizó a partir de metanol para producir así el compuesto deseado.

MS (DCI/ NH_3) m/z 275 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^{+}$.

Ejemplo 1D

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1C (10,7 g, 41,6 mmol) y Cs_2CO_3 (20,0 g, 61,4 mmol) en DMF (130 mL) a 23°C se trató gota a gota con yoduro de metilo (22,8 g, 161 mmol), se agitó durante 4 horas, se trató con agua, y se extrajo con acetato de etilo/hexano 1:1. El extracto se concentró, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (100 mL), y se secó bajo vacío para producir así el compuesto deseado.

MS (DCI/ NH_3) m/z 289 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^{+}$.

Ejemplo 1E

Una suspensión del compuesto del Ejemplo 1D (11,2 g, 41,3 mmol) en dioxano (400 mL) a 23°C se trató con 10% de paladio sobre carbón (580 mg), se calentó a 65°C , se trató con hidrógeno, se agitó bajo presión atmosférica durante 60 horas, se filtró a través de polvo de conchas de mar (Celite®) en tanto que se mantenía aún caliente, y se concentró, operación durante la cual se formó un precipitado. El producto se filtró y se secó bajo vacío para producir así el compuesto deseado. La

concentración del licor madre hasta la mitad de su volumen original permitió la obtención de una segunda cosecha del compuesto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 242 (M+H)⁺ y 259 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1F

Una solución del compuesto del Ejemplo 1E (3,0 g, 12,5 mmol) en dioxano (300 mL) y THF (100 mL) a 23°C se trató con tribromuro de piridinio agragado en porciones (4,0 g, 12,5 mmol) en el transcurso de 15 min, se agitó a 23°C durante 14 h, se trató con agua (400 mL), y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). El extracto se secó (Na₂SO₄), se trató con carbón activado (2 g), se filtró a través de polvo de conchas de mar (Celite ®) y se concentró para producir así el compuesto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 338 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1G

Una suspensión del compuesto del Ejemplo 1F (1,8 g, 5,7 mmol) y trifosgeno (0,74 g, 2,5 mmol) en THF (300 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se concentró hasta sequedad, y los subproductos volátiles se removieron con una bomba de alto vacío durante 1 h. El residuo se disolvió en THF (40 mL) y alcohol *t*-butilico (250 mL), se trató con trietilamina (0,58 g, 5,7 mmol), se calentó a 50°C durante 2 h, y se concentró. La cromatografía flash del residuo en sílica gel con acetato de etilo al 20% /hexano produjo el compuesto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 437 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1H

Una solución del compuesto del Ejemplo 1G (1,0 g, 2,4 mmol) y (1,3-bis (difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)-cloruro-diclorometano (220 mg,

0,27 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) se trató con isopropeniltrimetilestagnano (0,98 g, 4,8 mmol), se calentó a 80°C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con KF saturado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílica gel con acetato de etilo al 5-15%/hexanos con lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 373 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1I

Una solución del compuesto del Ejemplo 1H (0,29 g, 0,81 mmol) en THF (50 mL) a -30°C se trató con una solución de bromuro de 3-trifluorometilfenilmagnesio en dietil éter (0,4 M, 12 mL, 4,9 mmol), se calentó a 0°C, se agitó durante 20 horas, se trató con NH₄Cl saturado, se calentó a 25°C, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílica gel con acetato de etilo al 20%/hexanos para producir así el compuesto deseado.

Ejemplo 1J

Una solución del compuesto del Ejemplo 1I (0,1 g, 0,20 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0°C se trató con trietilsilano (0,23 g, 2,0 mmol) y BF₃·OEt₂ (0,28 g, 2,0 mmol), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas, y se trató con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílica gel con acetato de etilo al 20%/hexanos con lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 386 (M+H)⁺;

Ejemplo 1

Una solución del compuesto del Ejemplo 1J (0,025 g, 0,065 mmol) en diclorometano (7 mL) a 0°C se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,006 mL, 0,075 mmol), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 14 horas, y se trató con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílica gel con acetato de etilo al 42%/hexanos para producir así el compuesto deseado.

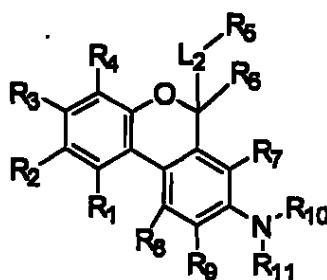
P.F. 217 - 218°C

MS (DCI/NH₃) m/z 481 (M+NH₄)⁺ 464 (M+H)⁺; .

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.6 (dd, 1H) 3.85 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.2 (s, 3H);

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



I,

ó una sal ó precursor de droga farmacéuticamente aceptables de éste, en donde:

R_1 es L_1-R_A ,

R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , y R_9 se seleccionan independientemente entre $-L_1-R_A$ ó H,

L_1 se selecciona entre:

- (1) un enlace covalente,
- (2) -O-,
- (3) $-S(O)_t-$, en donde t es 0, 1, ó 2,
- (4) $-C(X)-$, en donde X es O ó S,
- (5) $-NR_{12}-$, en donde R_{12} se selecciona entre:
 - (a) hidrógeno,
 - (b) aril,
 - (c) cicloalquil C_1-C_{12} ,
 - (d) alcanoil C_1-C_{12} ,
 - (e) alcóxicarbonil C_1-C_{12} ,

- (f) alcóxicarbonil C_1-C_{12} sustituido con 1 a 2 grupos aril,
 - (g) alquil C_1-C_{12} ,
 - (h) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (i) alquenil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
 - (j) alquínil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (6) $-NR_{13}C(X)NR_{14}-$ en donde X es O ó S y R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente entre:
- (a) hidrógeno,
 - (b) aril,
 - (c) cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (d) alquil C_1-C_{12} ,
 - (e) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (f) alquenil C_3-C_{12} ,
con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
 - (g) alquínil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (7) $-X'C(X)-$, en donde X corresponde a lo previamente definido y X' es O ó S,

- (8) $-C(X)X'-$, en donde X y X' corresponden a lo previamente definido,
- (9) $-X'C(X)X''-$, en donde X y X' corresponden a lo previamente definido, y X'' es O ó S, con la condición de que cuando X sea O, por lo menos uno entre X' y X'' es O,
- (10) $-NR_{13}C(X)-$,
- (11) $-C(X)NR_{13}-$,
- (12) $-NR_{13}C(X)X'-$,
- (13) $-X'C(X)NR_{13}-$,
- (14) $-SO_2NR_{13}-$,
- (15) $-NR_{13}SO_2-$, y
- (16) $-NR_{13}SO_2NR_{14}-$,

en donde los sustituyentes (6) a (16) se encuentran representados de modo que sus extremos derechos van unidos a R_A .

R_A se selecciona entre

- (1) $-OH$,
- (2) $-OG$ en donde G es un grupo protector de $-OH$,
- (3) $-SH$,
- (4) $-CN$,

- (5) halo,
- (6) haloalcoxi de uno a doce carbonos,
- (7) perfluoroalcoxi de uno a doce carbonos,
- (8) -CHO,
- (9) -NR₁₂R₁₂' en donde R₁₂ corresponde a lo previamente definido y R₁₂' se selecciona entre
 - (a) hidrógeno,
 - (b) aril,
 - (c) cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (d) alcanoil C₁-C₁₂,
 - (e) alcoxicarbonil C₁-C₁₂,
 - (f) alcoxicarbonil C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos aril,
 - (g) alquil C₁-C₁₂,
 - (h) alquil C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (i) alquenil C₃-C₁₂, con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
 - (j) alquinil C₃-C₁₂, con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (10) -C(X)NR₁₃R₁₄,
- (11) -OSO₂R₁₅ en donde R₁₅ se selecciona entre
 - (a) aril,
 - (b) cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (c) alquil C₁-C₁₂,

- (d) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes halo, y
 - (e) perfluoroalquil C_1-C_{12} , con la condición de que cuando R_A sea (1) a (11), L_1 es un enlace covalente,
- (12) alquil C_1-C_{12} ,
- (13) alquenil C_2-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente,
- (14) alquinil C_2-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente, en donde (12), (13) y (14) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre
- (a) alcoxi C_1-C_{12} ,
 - (b) -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (c) -SH, con la condición de que dos grupos -SH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (d) -CN,
 - (e) halo,
 - (f) -CHO,
 - (g) -NO₂,
 - (h) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (i) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (j) -NR₁₂R₁₂' ,
 - (k) =NNR₁₂R₁₂' ,
 - (l) -NR₁₂NR₁₂'R₁₂'', en donde R_{12} y R_{12}'

corresponden a lo previamente definido y R_{12}'' se selecciona entre

- (i) hidrógeno,
- (ii) aril,
- (iii) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (iv) alcanoil C_1-C_{12} ,
- (v) alcóxicarbonil C_1-C_{12} ,
- (vi) alcóxicarbonil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos aril,
- (vii) alquil C_1-C_{12} ,
- (viii) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (ix) alquenil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno, y
- (x) alquínil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,

(m) $-CO_2R_{16}$ en donde R_{16} se selecciona entre

- (i) aril,
- (ii) aril sustituido con 1, 2, ó 3 grupos alquil C_1-C_{12} ,
- (iii) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (iv) alquil C_1-C_{12} , y
- (v) alquil C_1-C_{12} sustituido con aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,

(n) $-C(X)NR_{13}R_{14}$,

(o) $=N-OR_{16}$,

- (p) $=NR_{16}$,
- (q) $-S(O)_tR_{16}$,
- (r) $-X'C(X)R_{16}$,
- (s) $(=X)$, y
- (t) $-OSO_2R_{16}$,

(15) cicloalquil C_3-C_{12} ,

(16) cicloalquenil C_4-C_{12} ,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente,

en donde (15) y (16) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alquil C_1-C_{12} ,
- (b) aril,
- (c) alcoxi C_1-C_{12} ,
- (d) haló, y
- (e) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

(17) perfluoroalquil C_1-C_{12} ,

(18) aril, y

(19) heterociclo

en donde (18) y (19) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alquil C_1-C_{12} ,
- (b) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,
- (c) alcóxicarbonil C_1-C_{12} ,

(d) alcoxi C_1-C_{12} ,

(e) halo,

(f) $-OH$,

con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

(g) tioalcoxi C_1-C_{12} ,

(h) perfluoroalquil C_1-C_{12} ,

(i) $-NR_{12}R_{12}'$,

(j) $-CO_2R_{16}$,

(k) $-OSO_2R_{16}$, y

(l) $(=X)$; ó

R_1 y R_2 unidos forman $-X^*-Y^*-Z^*$ en donde X^* es $-O-$ ó $-CH_2-$, Y^* es $-C(O)-$ ó $-(C(R_{17})(R_{18}))_v-$ en donde R_{17} y R_{18} son independientemente hidrógeno ó alquil C_2-C_{12} y v es 1, 2, ó 3, y Z^* se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2S(O)_t-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NR_{12}-$, $-NR_{12}-$, y $-O-$;

L_2 se selecciona entre

(1) un enlace covalente,

(2) alquileo C_1-C_{12} ,

(3) alquileo C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre

(a) espiroalquil C_3-C_8 ,

(b) espiroalquenil C_5-C_8 ,

(c) oxo,

(d) halo, y

(e) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

(4) alquinileo C_1-C_{12} ,

- (5) $-\text{NR}_{12}-$,
- (6) $-\text{C}(\text{X})-$,
- (7) $-\text{O}-$, y
- (8) $-\text{S}(\text{O})_t-$; y

R_5 se selecciona entre

- (1) halo,
- (2) $-\text{C}(=\text{NR}_{12})\text{OR}_{15}$,
- (3) $-\text{CN}$, con la condición de que cuando R_5 sea (1), (2), ó (3), L_2 es un enlace covalente,
- (4) alquil C_1-C_{12} ,
- (5) alquínil C_2-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_3 cuando L_3 es diferente a un enlace covalente,
- (6) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (7) heterociclo,
- (8) aril

en donde (4) - (8) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) $-\text{OH}$, con la condición de que dos grupos $-\text{OH}$ no vayan ligados al mismo carbono,
- (b) $-\text{SH}$, con la condición de que dos grupos $-\text{SH}$ no vayan ligados al mismo carbono,

- (c) -CN,
- (d) halo,
- (e) -CHO,
- (f) -NO₂,
- (g) haloalcoxi C₁-C₁₂,
- (h) perfluoroalcoxi C₁-C₁₂,
- (i) -NR₁₃'R₁₄' en donde R₁₃' y R₁₄' se seleccionan entre:

- (i) hidrógeno,
- (ii) alcanoil C₁-C₁₂,
- (iii) alcóxicarbonil C₁-C₁₂,
- (iv) alcóxicarbonil C₁-C₁₂ sustituido con 1 a 2 sustituyentes fenil,
- (v) cicloalquil C₃-C₁₂,
- (vi) alquil C₁-C₁₂,
- (vii) alquil C₁-C₁₂ sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C₁-C₁₂, cicloalquil C₃-C₁₂, y aril,
- (viii) alquenil C₃-C₁₂,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,

- (ix) alquinil C₃-C₁₂,

con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,

- (x) aril,
- (xi) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C₁-C₁₂, alcanoiloxi C₁-C₁₀, alcóxicarbonil C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo, -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono; tioalcoxi de uno a doce carbonos, perfluoroalquil de uno a doce carbonos, -NR₁₂R₁₂', -CO₂R₁₅, -OSO₂R₁₆, y (=X), ó

R_{13}' y R_{14}' junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un anillo seleccionado entre:

- (i) aziridina,
- (ii) azetidina,
- (iii) pirrolidina,
- (iv) piperidina,
- (v) pirazina,
- (vi) morfolina,
- (vii) tiomorfolina, y
- (viii) tiomorfolina sulfona

en donde (i) - (viii) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos alquil C_1-C_{12} ,

- (j) $=NNR_{13}'R_{14}'$,
- (k) $-NR_{12}NR_{13}'R_{14}'$,
- (l) $-CO_2R_{13}$,
- (m) $-C(X)NR_{13}'R_{14}'$,
- (n) $=N-OR_{13}$,
- (o) $=NR_{13}$,
- (p) $-S(O)_tR_{15}$,
- (q) $-X'C(X)R_{13}$,
- (r) $(=X)$,
- (s) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{15}$ en donde R_{15} corresponde a lo previamente definido, q es 1, 2, ó 3, y Z es O ó $-S(O)_t$,
- (t) $-OC(X)NR_{13}'R_{14}'$,
- (u) $-OSO_2R_{16}$,
- (v) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,
- (w) $-L_BR_{30}$ en donde L_B se selecciona entre
 - (i) un enlace covalente,
 - (ii) $-O-$,
 - (iii) $-S(O)_t$, y
 - (iv) $-C(X)-$, y

R_{30} se selecciona entre:

- (i) alquil C_1-C_{12} ,
- (ii) alquenil C_1-C_{12} ,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_B cuando L_B es diferente a un enlace covalente,

- (iii) alquinil C_1-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_B cuando L_B es diferente a un enlace covalente, en donde (i), (ii), y (iii) pueden ir opcionalmente sustituidos con cicloalquil C_3-C_{12} , -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono, aril, y heterociclo,

- (iv) aril,

- (v) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C_1-C_{12} , halo, -NO₂, y -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,

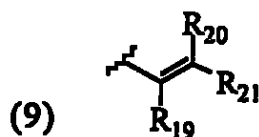
- (vi) heterociclo, y

- (vii) heterociclo sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C_1-C_{12} , halo, -NO₂, y -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,

- (x) $-X'C(X)X''R_{15}$,

- (y) $-C(=NR_7)OR_{15}$, y

- (z) $-NR_7(X)NR_{13}'R_{14}'$,



con la condición de que cuando R_5 sea (9), L_3 es diferente a $-NR_{12}-$ ó a $-O-$,

en donde el doble enlace carbono-carbono se encuentra en la configuración Z ó E, y

R_{19} , R_{20} , y R_{21} se seleccionan independientemente entre

- (a) hidrógeno,
- (b) halo,
- (c) alquil C_1-C_{12} , y
- (d) alquil C_1-C_{12} sustituido con
 - (i) alcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ii) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iii) $-SH$, con la condición de que dos grupos $-SH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iv) $-CN$,
 - (v) halo,
 - (vi) $-CHO$,
 - (vii) $-NO_2$,
 - (viii) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ix) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (x) $NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xi) $=NNR_{13}'R_{14}'$,
 - (xii) $-NR_{12}NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xiii) $-CO_2R_{15}$,
 - (xiv) $-C(X)NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xv) $=N-OR_{15}$,
 - (xvi) $=NR_{15}$,
 - (xvii) $-S(O)_tR_{15}$,
 - (xviii) $-X'C(X)R_{15}$,
 - (xix) $(=X)$,
 - (xx) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{15}$,
 - (xxi) $-OC(X)NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xxii) $-L_BR_{30}$,

(xxiii) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,

(xxiv) $-OSO_2R_{16}$, y

(xxv) $-NR_7(X)NR_{13}'R_{14}'$, ó

R_{20} y R_{21} unidos forman un anillo seleccionado entre

(a) cicloalquil C_3-C_{12} ,

(b) cicloalquenil C_4-C_{12} , y

(c) $\begin{array}{c} R_{22} \\ \diagup \\ = \\ \diagdown \\ R_{23} \end{array}$ (aleno) en donde R_{22} y R_{23} son independientemente hidrógeno ó alquil C_1-C_{12} , y

(10) los carbonos de un cicloalquenil C_4-C_{12} , en donde el grupo cicloalquenil ó el anillo formado por R_{20} y R_{21} unidos, pueden ir opcionalmente sustituidos con uno ó dos sustituyentes independientemente seleccionados entre

(a) alcoxi C_1-C_{12} ,

(b) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

(c) $-SH$, con la condición de que dos grupos $-SH$ no vayan ligados al mismo carbono,

(d) $-CN$,

(e) halo,

(f) $-CHO$,

(g) $-NO_2$,

(h) haloalcoxi C_1-C_{12} ,

(i) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,

(j) $-NR_{13}'R_{14}'$,

(k) $=NNR_{13}'R_{14}'$,

(l) $-NR_{12}NR_{13}'R_{14}'$,

(m) $-CO_2R_{15}$.

- (n) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (o) $=\text{N}-\text{OR}_{15}$,
- (p) $=\text{NR}_{15}$,
- (q) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_{15}$,
- (r) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{R}_{15}$,
- (s) $(=\text{X})$,
- (t) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{Z}-\text{R}_{15}$,
- (u) $-\text{OC}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (v) $-\text{L}_\text{B}\text{R}_{30}$
- (w) alcanoioloxi C_1-C_{12} ,
- (x) $-\text{OSO}_2\text{R}_{16}$, y
- (y) $-\text{NR}_7(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$;

R_6 es hidrógeno ó alquil C_1-C_{12} ; ó

$-\text{L}_2-\text{R}_5$ y R_6 unidos forman



en donde d es 1, 2, 3, ó 4 y A se selecciona entre

- (a) $-\text{CH}_2-$,
- (b) $-\text{O}-$,
- (c) $-\text{S}(\text{O})_t$, y
- (d) $-\text{NR}_{12}-$, ó



en donde el doble enlace carbono-carbono puede encontrarse en la configuración E ó Z y R_{26} se selecciona entre

- (a) aril,
- (b) heterociclo,
- (c) alquil C_1-C_{12} ,
- (d) cicloalquil C_3-C_{12} ,

- (e) cicloalquenil C_4-C_{12} , y
- (f) cicloalquenil C_4-C_{12} , en donde (a) - (f) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre
 - (i) alcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ii) -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iii) -SH, con la condición de que dos grupos -SH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iv) -CN,
 - (v) halo,
 - (vi) -CHO,
 - (vii) -NO₂,
 - (viii) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ix) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (x) -NR₁₃'R₁₄',
 - (xi) =NNR₁₃'R₁₄',
 - (xii) -NR₁₂NR₁₃'R₁₄',
 - (xiii) -CO₂R₁₅,
 - (xiv) -C(X)NR₁₃'R₁₄',
 - (xv) =N-OR₁₅,
 - (xvi) =NR₁₅,
 - (xvii) -S(O)_tR₁₅,
 - (xviii) -X'C(X)R₁₅,
 - (xix) (=X),
 - (xx) -O-(CH₂)_q-Z-R₁₅,
 - (xxi) -L_BR₃₀,
 - (xxii) alcanoiłoxi C_1-C_{12} ,
 - (xxiii) -OSO₂R₁₆, y
 - (xxiv) -NR₁₂(X)NR₁₃'R₁₄',

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre

- (i) hidrógeno,
- (ii) alcanoil C₁-C₁₂;
- (iii) alcoxicarbonil C₁-C₁₂;
- (iv) alcoxicarbonil C₁-C₁₂ y va sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fenil,
- (vi) cicloalquil C₁-C₁₂,
- (vi) alquil C₁-C₁₂,
- (vii) alquil C₁-C₁₂ sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C₁-C₁₂, cicloalquil C₃-C₁₂, y aril,
- (viii) alquenil C₃-C₁₂,
con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,
- (ix) alquinil C₃-C₁₂,
con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,
- (x) aril,
- (xi) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C₁-C₁₂, alcanoiloxi C₁-C₁₂, alcoxicarbonil C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo, -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono, tioalcoxi C₁-C₁₂, perfluoroalquil C₁-C₁₂, -NR₁₂R₁₂',
-CO₂R₁₅,
-OSO₂R₁₆, y
(=X),

(xii) $-S(O)_tR_{35}$, en donde t es 0, 1, ó 2, y R_{35} se selecciona entre

- (1) alquil C_1-C_{12} ,
- (2) alquenil C_2-C_{12} ,
- (3) alquinil C_2-C_{12} en donde (1) - (3) pueden ir opcionalmente sustituidos,
- (4) $-OH$, y
- (5) $-NR_{12}R_{12}'$;

R_{10} y R_{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un anillo seleccionado entre

- (i) aziridina,
- (ii) azetidina,
- (iii) pirrolidina,
- (iv) piperidina,
- (v) pirazina,
- (vi) morfolina,
- (vii) tiomorfolina, y
- (viii) tiomorfolina sulfona

en donde (i) - (viii) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos alquil C_1-C_{12} , ó

R_{10} y R_7 junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo de 5, 6, ó 7 miembros con 0, 1, ó 2 dobles enlaces y 0 - 4 sustituyentes seleccionados de un grupo conformado por alquil, halógeno, y oxo; y

R_{35} y R_7 junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo de 5, 6, ó 7 miembros con 0, 1, ó 2 dobles enlaces y 0 - 4 sustituyentes seleccionados de un grupo conformado por alquil, halógeno, y oxo

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde

R_1 es $-L_1-R_A$ en donde

L_1 se selecciona entre

- (1) un enlace covalente,
- (2) $-O-$,
- (3) $-C(X)X'-$ en donde X y X' son O,
- (4) $-X'C(X)-$ en donde X y X' son O, y
- (5) $-X'C(X)X''-$ en donde X, X', y X'' son O; y

R_A se selecciona entre

- (1) alquil de uno a doce carbonos,
- (2) alquenil de dos a doce carbonos,
- (3) alquinil de dos a doce carbonos en donde (1)-(3) pueden ir opcionalmente sustituidos,
- (4) $-OH$, y
- (5) $-NR_{12}R_{12}'$;

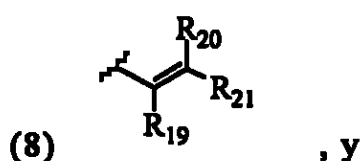
R_2 es hidrógeno ó $-L_1-R_A$ en donde L_1 es $-O-$ y R_A es alquil de uno a doce carbonos;

R_3 , R_4 , R_8 , y R_9 son hidrógeno,

L_2 es un enlace covalente ó $-NR_{12}-$;

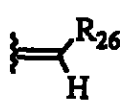
R_5 se selecciona entre

- (1) halo,
- (2) $-C(=NR_7)OR_{10}$,
- (3) $-CN$,
- (4) alquil de uno a doce carbonos,
- (5) alquinil de dos a doce carbonos,
- (6) heterociclo,
- (7) aril,



- (9) cicloalquénil de cuatro a doce carbonos en donde (4) - (7), (9), y los sustituyentes definidos para R_{19} , R_{20} , y R_{21} en (8) pueden ir opcionalmente sustituidos; y

R_6 es hidrógeno; ó

$-L_2-R_5$ y R_6 unidos forman  en donde los sustituyentes definidos para R_{26} pueden ir opcionalmente sustituidos.

R_7 es hidrógeno; ó R_7 y R_{10} junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo de 5, 6, ó 7 miembros con 1 - 2 dobles enlaces y 0 - 4 sustituyentes seleccionados de un grupo conformado por alquil, halógeno, y oxo.

R_{10} y R_{11} son independientemente seleccionados entre hidrógeno; $-C(O)R_{35}$, ó $-S(O)_tR_{35}$, en donde t es 0, 1, ó 2, y R_{35} se selecciona entre

- (1) alquil de uno a doce carbonos,
- (2) alquénil de dos a doce carbonos,
- (3) alquinil de dos a doce carbonos en donde (1) - (3) pueden ir opcionalmente sustituidos,
- (4) $-OR_{15}$, y
- (5) $-NR_{12}R_{12'}$; ó

3. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2, en donde L_1 es O y R_A es alquil de uno a doce carbonos que puede ir opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto acorde con la Reivindicación 3, en donde R_{10} se selecciona entre $S(O)_tR_{35}$, donde t es 0, 1, ó 2, y R_{35} se selecciona entre grupos alquil de uno a cuatro carbonos.

5. Un compuesto acorde con la Reivindicación 4, seleccionado del grupo conformado por:

N-[1-metoxi-7-metil-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il]metanosulfonamida;

N-(7-bromo-1-metoxi-6-fenil-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il)metanosulfonamida;

N-[7-bromo-1-metoxi-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il] metanosulfonamida;

N-[1-metoxi-7-(1-metiletenil)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il]metanosulfonamida;

N-[7-etenil-1-metoxi-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il]metanosulfonamida; y

N-[7-bromo-1-metoxi-6-(3,5-dimetilfenil)-6H-dibenzo[b,d]piran-6-il]metanosulfonamida.

6. Un método para modular selectivamente los efectos de antagonismo sobre los receptores de los glucocorticoides en un mamífero que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto acorde con la Reivindicación 1.

7. Un método de tratamiento de la diabetes en un mamífero que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto acorde con la Reivindicación 1.

8. Un método de tratamiento de la diabetes en un mamífero que comprende la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de los receptores de los glucocorticoides.

9. Un método acorde con la Reivindicación 8, en donde dicho antagonista de los receptores de los glucocorticoides se administra en ausencia de un agonista de los receptores de los glucocorticoides.

Nota

Los folios

79 tarjeta archivo temático
80 " " propietarios,
fueron retirados para archivar.

Noviembre 17, 2000

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 30-08-00

(71) SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 09/388,251

(72) INVENTOR/ES: Philip R. Kym; Benjamin C. Lane; John K. Pratt y Thomas W. vonGeldern

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 01-09-99

(33) PAÍS: US

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

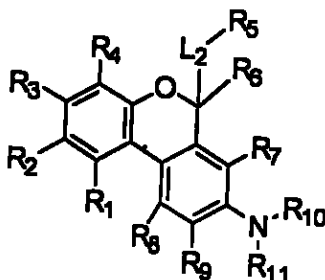
(54) TÍTULO:

**"ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS GLUCOCORTICOIDES PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES"**

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I



I,

ó una sal ó precursor de droga farmacéuticamente aceptables de éste, en donde:

R₁ es L₁-R_A,

R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, y R₉ se seleccionan independientemente entre -L₁-R_A ó H,

L₁ se selecciona entre:

- (1) un enlace covalente,
- (2) -O-,
- (3) -S(O)_t-, en donde t es 0, 1, ó 2,
- (4) -C(X)-, en donde X es O ó S,
- (5) -NR₁₂-, en donde R₁₂ se selecciona entre:
 - (a) hidrógeno,
 - (b) aril,

- (c) cicloalquil C₁-C₁₂,
 - (d) alcanoil C₁-C₁₂,
 - (e) alcoxicarbonil C₁-C₁₂,
 - (f) alcoxicarbonil C₁-C₁₂ sustituido con 1 a 2 grupos aril,
 - (g) alquil C₁-C₁₂,
 - (h) alquil C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (i) alquenil C₃-C₁₂, con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
 - (j) alquinil C₃-C₁₂, con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (6) -NR₁₃C(X)NR₁₄- en donde X es O ó S y R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente entre:
- (a) hidrógeno,
 - (b) aril,
 - (c) cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (d) alquil C₁-C₁₂,
 - (e) alquil C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C₃-C₁₂,
 - (f) alquenil C₃-C₁₂,
con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
 - (g) alquinil C₃-C₁₂, con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (7) -X'C(X)-, en donde X corresponde a lo previamente definido y X' es O ó S,
- (8) -C(X)X'-, en donde X y X' corresponden a lo previamente definido,
- (9) -X'C(X)X"-, en donde X y X' corresponden a lo previamente definido, y X" es O ó S, con la condición de que cuando X sea O, por lo menos uno entre X' y X" es O,
- (10) -NR₁₃C(X)-,
- (11) -C(X)NR₁₃-,

- (12) $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{X})\text{X}'-$,
- (13) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{NR}_{13}-$,
- (14) $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}-$,
- (15) $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2-$, y
- (16) $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}-$,

en donde los sustituyentes (6) a (16) se encuentran representados de modo que sus extremos derechos van unidos a R_A ,

R_A se selecciona entre

- (1) $-\text{OH}$,
- (2) $-\text{OG}$ en donde G es un grupo protector de $-\text{OH}$,
- (3) $-\text{SH}$,
- (4) $-\text{CN}$,
- (5) halo,
- (6) haloalcoxi de uno a doce carbonos,
- (7) perfluoroalcoxi de uno a doce carbonos,
- (8) $-\text{CHO}$,
- (9) $-\text{NR}_{12}\text{R}_{12}'$ en donde R_{12} corresponde a lo previamente definido y R_{12}' se selecciona entre
 - (a) hidrógeno,
 - (b) aril,
 - (c) cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (d) alcanoil C_1-C_{12} ,
 - (e) alcoxicarbonil C_1-C_{12} ,
 - (f) alcoxicarbonil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos aril,
 - (g) alquil C_1-C_{12} ,
 - (h) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (i) alquenil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
 - (j) alquinil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (10) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$,
- (11) $-\text{OSO}_2\text{R}_{15}$ en donde R_{15} se selecciona entre
 - (a) aril,
 - (b) cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (c) alquil C_1-C_{12} ,

- (d) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes halo, y
- (e) perfluoroalquil C_1-C_{12} , con la condición de que cuando R_A sea (1) a (11), L_1 es un enlace covalente,
- (12) alquil C_1-C_{12} ,
- (13) alquenil C_2-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente,
- (14) alquinil C_2-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente, en donde (12), (13) y (14) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre
 - (a) alcoxi C_1-C_{12} ,
 - (b) -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (c) -SH, con la condición de que dos grupos -SH no vayan ligados al mismo carbono,
 - (d) -CN,
 - (e) halo,
 - (f) -CHO,
 - (g) -NO₂,
 - (h) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (i) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (j) -NR₁₂R₁₂' ,
 - (k) =NNR₁₂R₁₂' ,
 - (l) -NR₁₂NR₁₂'R₁₂" , en donde R₁₂ y R₁₂' corresponden a lo previamente definido y R₁₂" se selecciona entre
 - (i) hidrógeno,
 - (ii) aril,
 - (iii) cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (iv) alcanoil C_1-C_{12} ,
 - (v) alcoxicarbonil C_1-C_{12} ,
 - (vi) alcoxicarbonil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos aril,
 - (vii) alquil C_1-C_{12} ,
 - (viii) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,

- (ix) alquenil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno, y
- (x) alquinil C_3-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a un nitrógeno,
- (m) $-CO_2R_{16}$ en donde R_{16} se selecciona entre
 - (i) aril,
 - (ii) aril sustituido con 1, 2, ó 3 grupos alquil C_1-C_{12} ,
 - (iii) cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (iv) alquil C_1-C_{12} , y
 - (v) alquil C_1-C_{12} sustituido con aril ó cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (n) $-C(X)NR_{13}R_{14}$,
- (o) $=N-OR_{16}$,
- (p) $=NR_{16}$,
- (q) $-S(O)_tR_{16}$,
- (r) $-X^*C(X)R_{16}$,
- (s) $(=X)$, y
- (t) $-OSO_2R_{16}$,
- (15) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (16) cicloalquenil C_4-C_{12} ,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_1 cuando L_1 es diferente a un enlace covalente,

en donde (15) y (16) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alquil C_1-C_{12} ,
- (b) aril,
- (c) alcoxi C_1-C_{12} ,
- (d) halo, y
- (e) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,
- (17) perfluoroalquil C_1-C_{12} ,
- (18) aril, y
- (19) heterociclo

en donde (18) y (19) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alquil C_1-C_{12} ,
- (b) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,

- (c) alcoxicarbonil C_1-C_{12} ,
- (d) alcoxi C_1-C_{12} ,
- (e) halo,
- (f) $-OH$,

con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,

- (g) tioalcoxi C_1-C_{12} ,
- (h) perfluoroalquil C_1-C_{12} ,
- (i) $-NR_{12}R_{12}'$,
- (j) $-CO_2R_{16}$,
- (k) $-OSO_2R_{16}$, y
- (l) $(=X)$; ó

R_1 y R_2 unidos forman $-X^*-Y^*-Z^*$ en donde X^* es $-O-$ ó $-CH_2-$, Y^* es $-C(O)-$ ó $-(C(R_{17})(R_{18}))_v-$ en donde R_{17} y R_{18} son independientemente hidrógeno ó alquil C_2-C_{12} y v es 1, 2, ó 3, y Z^* se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2S(O)_r-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NR_{12}-$, $-NR_{12}-$, y $-O-$;

L_2 se selecciona entre

- (1) un enlace covalente,
- (2) alquileo C_1-C_{12} ,
- (3) alquileo C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre
 - (a) espiroalquil C_3-C_8 ,
 - (b) espiroalquenil C_5-C_8 ,
 - (c) oxo,
 - (d) halo, y
 - (e) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,
- (4) alquinileno C_1-C_{12} ,
- (5) $-NR_{12}-$,
- (6) $-C(X)-$,
- (7) $-O-$, y
- (8) $-S(O)_r$; y

R_3 se selecciona entre

- (1) halo,
- (2) $-C(=NR_{12})OR_{15}$,
- (3) $-CN$, con la condición de que cuando R_3 sea (1), (2), ó (3), L_2

es un enlace covalente,

- (4) alquil C_1-C_{12} ,
- (5) alquinil C_2-C_{12} , con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_3 cuando L_3 es diferente a un enlace covalente,
- (6) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (7) heterociclo,
- (8) aril

en donde (4) - (8) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,
- (b) -SH, con la condición de que dos grupos -SH no vayan ligados al mismo carbono,
- (c) -CN,
- (d) halo,
- (e) -CHO,
- (f) -NO₂,
- (g) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
- (h) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
- (i) -NR₁₃'R₁₄' en donde R₁₃' y R₁₄' se seleccionan entre:
 - (i) hidrógeno,
 - (ii) alcanoil C_1-C_{12} ,
 - (iii) alcóxicarbonil C_1-C_{12} ,
 - (iv) alcóxicarbonil C_1-C_{12} sustituido con 1 a 2 sustituyentes fenil,
 - (v) cicloalquil C_3-C_{12} ,
 - (vi) alquil C_1-C_{12} ,
 - (vii) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C_1-C_{12} , cicloalquil C_3-C_{12} , y aril,
 - (viii) alquenil C_3-C_{12} ,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,

- (ix) alquinil C_3-C_{12} ,

con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,

- (x) aril,

- (xi) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes
Independientemente seleccionados entre alquil
C₁-C₁₂, alcanoiloxi C₁-C₁₀, alcoxicarbonil C₁-C₁₂,
alcoxi C₁-C₁₂, halo, -OH, con la condición de que
dos grupos -OH no vayan ligados al mismo
carbono; tioalcoxi de uno a doce carbonos,
perfluoroalquil de uno a doce carbonos,
- NR₁₂R_{12'}, -CO₂R₁₅, -OSO₂R₁₆, y (=X), ó

R_{13'} y R_{14'} junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un anillo
seleccionado entre:

- (i) aziridina,
- (ii) azetidina,
- (iii) pirrolidina,
- (iv) piperidina,
- (v) pirazina,
- (vi) morfolina,
- (vii) tiomorfolina, y
- (viii) tiomorfolina sulfona

en donde (i) - (viii) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos alquil
C₁-C₁₂,

- (j) =NNR₁₃'R_{14'},
- (k) -NR₁₂NR₁₃'R_{14'},
- (l) -CO₂R₁₃,
- (m) -C(X)NR₁₃'R_{14'},
- (n) =N-OR₁₃,
- (o) =NR₁₃,
- (p) -S(O)_rR₁₅,
- (q) -X'C(X)R₁₃,
- (r) (=X),
- (s) -O-(CH₂)_q-Z-R₁₅ en donde R₁₅ corresponde a lo
previamente definido, q es 1, 2, ó 3, y Z es O ó -
S(O)_r,
- (t) -OC(X)NR₁₃'R_{14'},
- (u) -OSO₂R₁₆,
- (v) alcanoiloxi C₁-C₁₂,
- (w) -L_BR₃₀ en donde L_B se selecciona entre
 - (i) un enlace covalente,

- (ii) -O-,
- (iii) -S(O)_x-, y
- (iv) -C(X)-, y

R₃₀ se selecciona entre:

- (i) alquil C₁-C₁₂,
- (ii) alquenil C₁-C₁₂,

con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_B cuando L_B es diferente a un enlace covalente,

- (iii) alquiniil C₁-C₁₂, con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya ligado directamente a L_B cuando L_B es diferente a un enlace covalente, en donde (i) , (ii) , y (iii) pueden ir opcionalmente sustituidos con cicloalquil C₃-C₁₂, -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono, aril, y heterociclo,

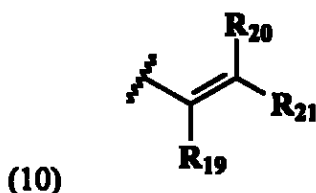
- (iv) aril,

- (v) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C₁-C₁₂, halo, -NO₂, y -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,

- (vi) heterociclo, y

- (vii) heterociclo sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C₁-C₁₂, halo, -NO₂, y -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,

- (x) -X'C(X)X''R₁₅,
- (y) -C(=NR₇)OR₁₅, y
- (z) -NR₇(X)NR₁₃'R₁₄'



con la condición de que cuando R_5 sea (9), L_3 es diferente a $-NR_{12}-$ ó a $-O-$,
 en donde el doble enlace carbono-carbono se encuentra en la configuración Z ó E,
 y

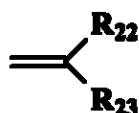
R_{19} , R_{20} , y R_{21} se seleccionan independientemente entre

- (a) hidrógeno,
- (b) halo,
- (c) alquil C_1-C_{12} , y
- (d) alquil C_1-C_{12} sustituido con
 - (i) alcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ii) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iii) $-SH$, con la condición de que dos grupos $-SH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iv) $-CN$,
 - (v) halo,
 - (vi) $-CHO$,
 - (vii) $-NO_2$,
 - (viii) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ix) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (x) $NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xi) $=NNR_{13}'R_{14}'$,
 - (xii) $-NR_{12}NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xiii) $-CO_2R_{15}$,
 - (xiv) $-C(X)NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xv) $=N-OR_{15}$,
 - (xvi) $=NR_{15}$,
 - (xvii) $-S(O)_tR_{15}$,
 - (xviii) $-X'C(X)R_{15}$,
 - (xix) $(=X)$,
 - (xx) $-O-(CH_2)_t-Z-R_{15}$,
 - (xxi) $-OC(X)NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xxii) $-L_8R_{30}$,
 - (xxiii) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,
 - (xxiv) $-OSO_2R_{16}$, y
 - (xxv) $-NR_7(X)NR_{13}'R_{14}'$, ó

R_{20} y R_{21} unidos forman un anillo seleccionado entre

- (a) cicloalquil C_3-C_{12} ,

(b) cicloalquenil C₄-C₁₂, y



(c) (aleno) en donde R₂₂ y R₂₃ son independientemente hidrógeno ó alquil C₁-C₁₂, y

(10) los carbonos de un cicloalquenil C₄-C₁₂, en donde el grupo cicloalquenil ó el anillo formado por R₂₀ y R₂₁ unidos, pueden ir opcionalmente sustituidos con uno ó dos sustituyentes independientemente seleccionados entre

- (a) alcoxi C₁-C₁₂,
- (b) -OH, con la condición de que dos grupos -OH no vayan ligados al mismo carbono,
- (c) -SH, con la condición de que dos grupos -SH no vayan ligados al mismo carbono,
- (d) -CN,
- (e) halo,
- (f) -CHO,
- (g) -NO₂,
- (h) haloalcoxi C₁-C₁₂,
- (i) perfluoroalcoxi C₁-C₁₂,
- (j) -NR₁₃'R₁₄',
- (k) =NNR₁₃'R₁₄',
- (l) -NR₁₂NR₁₃'R₁₄',
- (m) -CO₂R₁₅,
- (n) -C(X)NR₁₃'R₁₄',
- (o) =N-OR₁₅,
- (p) =NR₁₅,
- (q) -S(O)_tR₁₅,
- (r) -X'C(X)R₁₅,
- (s) (=X),
- (t) -O-(CH₂)_q-Z-R₁₅,
- (u) -OC(X)NR₁₃'R₁₄',
- (v) -L_BR₃₀
- (w) alcanoioksi C₁-C₁₂,
- (x) -OSO₂R₁₆, y
- (y) -NR₇(X)NR₁₃'R₁₄';

R₈ es hidrógeno ó alquil C₁-C₁₂; ó

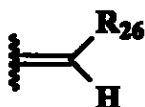
$-L_2-R_5$ y R_6 unidos forman

(1)



en donde d es 1, 2, 3, ó 4 y A se selecciona entre

- (a) $-CH_2-$,
- (b) $-O-$,
- (c) $-S(O)_h$, y
- (d) $-NR_{12}-$, ó



(2)

en donde el doble enlace carbono-carbono

puede encontrarse en la configuración E ó Z y R_{26} se selecciona entre

- (a) aril,
- (b) heterociclo,
- (c) alquil C_1-C_{12} ,
- (d) cicloalquil C_3-C_{12} ,
- (e) cicloalquenil C_4-C_{12} , y
- (f) cicloalquenil C_4-C_{12} , en donde (a) - (f) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre
 - (i) alcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ii) $-OH$, con la condición de que dos grupos $-OH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iii) $-SH$, con la condición de que dos grupos $-SH$ no vayan ligados al mismo carbono,
 - (iv) $-CN$,
 - (v) halo,
 - (vi) $-CHO$,
 - (vii) $-NO_2$,
 - (viii) haloalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (ix) perfluoroalcoxi C_1-C_{12} ,
 - (x) $-NR_{13}'R_{14}'$,
 - (xi) $=NNR_{13}'R_{14}'$,
 - (xii) $-NR_{12}NR_{13}'R_{14}'$,

- (xiii) $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$,
- (xiv) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,
- (xv) $=\text{N}-\text{OR}_{15}$,
- (xvi) $=\text{NR}_{15}$,
- (xvii) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_{15}$,
- (xviii) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{R}_{15}$,
- (xix) $(=\text{X})$,
- (xx) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{Z}-\text{R}_{15}$,
- (xxi) $-\text{L}_\beta\text{R}_{30}$,
- (xxii) alcanoiloxi C_1-C_{12} ,
- (xxiii) $-\text{OSO}_2\text{R}_{16}$, y
- (xxiv) $-\text{NR}_{12}(\text{X})\text{NR}_{13}'\text{R}_{14}'$,

R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente entre

- (i) hidrógeno,
- (ii) alcanoil C_1-C_{12} ;
- (iii) alcóxicarbonil C_1-C_{12} ;
- (iv) alcóxicarbonil C_1-C_{12} y va sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fenil,
- (vi) cicloalquil C_1-C_{12} ,
- (vi) alquil C_1-C_{12} ,
- (vii) alquil C_1-C_{12} sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C_1-C_{12} , cicloalquil C_3-C_{12} , y aril,
- (viii) alquenil C_3-C_{12} ,
con la condición de que un carbono de un doble enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,
- (ix) alquinil C_3-C_{12} ,
con la condición de que un carbono de un triple enlace carbono-carbono no vaya directamente ligado a un nitrógeno,
- (x) aril,
- (xi) aril sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquil C_1-C_{12} , alcanoiloxi C_1-C_{12} , alcóxicarbonil C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , halo, $-\text{OH}$, con la condición de que dos grupos $-\text{OH}$ no vayan ligados al mismo

- carbono, tioalcoxi C₁-C₁₂, perfluoroalquil C₁-C₁₂, -NR₁₂R_{12'},
 -CO₂R₁₅,
 -OSO₂R₁₆, y
 (=X),
 (xii) -S(O)_tR₃₅, en donde t es 0, 1, ó 2, y R₃₅ se selecciona entre
 (1) alquil C₁-C₁₂,
 (2) alquenil C₂-C₁₂,
 (3) alquinil C₂-C₁₂ en donde (1) - (3) pueden ir opcionalmente sustituidos,
 (4) -OH, y
 (5) -NR₁₂R_{12'};

R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un anillo seleccionado entre

- (i) aziridina,
- (ii) azetidina,
- (iii) pirrolidina,
- (iv) piperidina,
- (v) pirazina,
- (vi) morfolina,
- (vii) tiomorfolina, y
- (viii) tiomorfolina sulfona

en donde (i) - (viii) pueden ir opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 grupos alquil C₁-C₁₂, ó

R₁₀ y R₇ junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo de 5, 6, ó 7 miembros con 0, 1, ó 2 dobles enlaces y 0 - 4 sustituyentes seleccionados de un grupo conformado por alquil, halógeno, y oxo; y

R₃₅ y R₇ junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo de 5, 6, ó 7 miembros con 0, 1, ó 2 dobles enlaces y 0 - 4 sustituyentes seleccionados de un grupo conformado por alquil, halógeno, y oxo.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (50)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

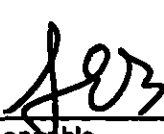
DISEÑO INDUSTRIAL []

- 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 PROTOCOLO

Expediente 00-65017.

Fecha: 31 de Agosto del 2000.

Se certifica que:

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

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

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

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-65017

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 [x] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | 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 [x] | 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 [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Relvindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual relvindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo relvindicatorio de la solicitud de la cual se relvindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual relvindica 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.

* Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 31 de agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1804
00 065.017
A 61 K 31/18 || 31/35

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 o 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 /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.
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 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.,
Noviembre 17, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1804
EXPEDIENTE	00 065.017
IPC	A 61 K 31/18 // 31/35

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los antagonistas de los receptores de los glucocorticoides inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Noviembre 17 del 2000
--	------------------------------------	--

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-65017

AUTO 3063

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: 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 complementen los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: 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 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022