



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-128789

54. TÍTULO "Compuestos de AMIDO Y SU USO
Como FARMACÉUTICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 K 31 / 495, 31/472,
31/16; A 61 P 3/06, 3/10

71. SOLICITANTE INCYTE CORPORATION

DOMICILIO WILMINGTON, Estados Unidos de América

74. APODERADO ALICIA LLOREDA RISAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D. C., 22 Dic 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128/89-00000-0000
Rec: 2006-12-22 15:55:58 Dep 2006 NUECREACIONES
Itm: 11 PATENTE/II
Evo: 3/9 TABERNACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios 214

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre **INCYTE CORPORATION**

Dirección Experimental Station, Building 336,
Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington,
DE 19880, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio Wilmington, Estados
Unidos de América
Lugar de Constitución

Teléfono 3264270 Fax 6069701
E-mail jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701
E-mail. jlcco@lloredacamacho.com

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP53 215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre. YAO, Wenqing, XU, Meizhong, ZHANG, Colin, AGRIOS, Konstantinos,
METCALF, Brian, ZHUO, Jincang

Dirección 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348, 8 Fritze Court,
Hockessin, De 19707, 639 South Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA
19446, 132 Sunnyside Drive, Exton, PA 19341, 297 Lakefield Place, Moraga, CA
94556 y 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/022411

Fecha 23/06/05

Publicación Internacional No WO 2006/002349 A1

Fecha 05/01/06

⑥

Título (54) **COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/495

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

24/06/04
22/12/04

(31) Número de Solicitud

60/582,556
60/639,179

⑧

Comprobante de Pago No. 06-91,891

Fecha: 30 de Noviembre de 2006

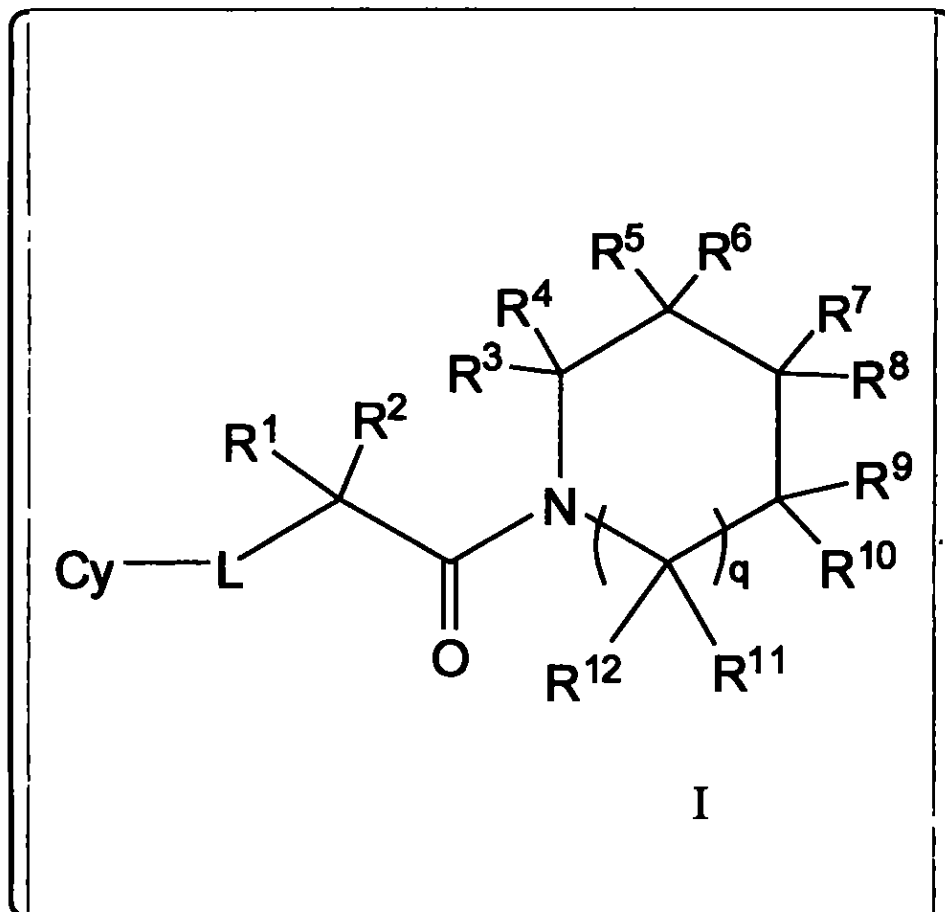
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones y Opinión escrita de la autoridad de la búsqueda internacional con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: AUCIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690 7.131 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-128789-00000-0000
Fec: 2006-12-22 15:55:58 Dep 2020 NULCREACIONES
Fm. 11 PATENTE/II
Evo 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION F0006 214

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,891
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59137762	30/11/2006	7,670.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - República de Colombia

Expediente No		06-728789	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

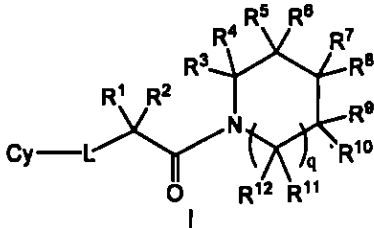
Arte final

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl. A61K 31/495	
22) Fecha de solicitud. 22-12-06		(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	60/582,556	24-06-04	US
	60/639,179	22-12-04	US
		(72) Inventor(es) YAO, Wenqing, XU, Meizhong; ZHANG, Colin, AGRIOS, Konstantinos, METCALF, Brian y ZHUO, Jincong	
		(74) Apoderado ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional 24-01-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha 05-01-06	
Fecha de presentación de la solicitud 23-06-05		N° publicación WO2006/002349 A1	
No. de solicitud PCT/US2005/022411			
(54) Título COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS			

Resumen - Reivindicación(es)

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Formula I:



o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

- Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z¹.
- L está ausente, es (CR¹³R¹⁴)_m, (CR¹³R¹⁴)_nO(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nS(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nSO₂(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nSO(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nCO(CR¹³R¹⁴)_p, o (CR¹³R¹⁴)_nNR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_p.
- R¹ y R² son cada uno, independientemente, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halo, C(O)OR^a o C(O)NR^cR^d.
- R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² son cada uno, independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z',
- o R³ y R⁴ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R³ y R¹² juntos forman un puente de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R³ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R³ y R⁸ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R⁵ y R¹² juntos forman un puente de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R⁵ y R¹⁰ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- o R⁷ y R¹² juntos forman un puente de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'',
- R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d.
- R¹⁵ es H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OH, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d.
- W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilnileno C₂₋₆, O, S, NR^a, CO, COO, CONR^a, SO, SO₂, SONR^a, o NR^aCONR^a, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilnileno C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ FCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud (22) Fecha de solicitud 22-12-06

(51) Clasificación Internacional A61K 31/495

(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION

(72) Inventor(es) YAO, Wenqing, YU, Meizhong, ZHANG, Colin, AGRIOS, Konstantinos, METCALF, Brian y ZHUO, Jinrong

(74) Apoderado ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/582,556	24-06-04	US
	60/639,179	22-12-04	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional 24-01-07.

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha 05-01-06

Fecha de presentación de la solicitud 23-06-05

N° publicación WO2006/002349 A1

No. de solicitud PCT/US2005/022411

(54) Título. COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

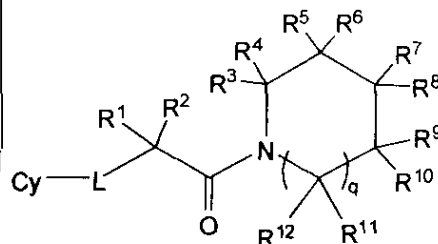
PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 22 -12-06
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/495	
(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION	
(72) Inventor(es) YAO, Wenqing, XU, Meizhong; ZHANG, Colin; AGRIOS, Konstantinos; METCALF, Brian y ZHUO, Jincong.	
(74) Apoderado. ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
	60/582,556 24-06-04 US
	60/639,179 22-12-04 US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 24-01-07	(87) Publicación internacional.
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 05-01-2006
Fecha de presentación de la solicitud. 23-06-2005	No. Publicación. WO2006/002349 A1
No. de solicitud PCT/US2005/022411	

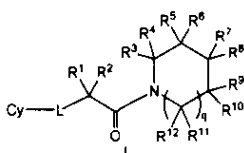


(54) Titulo: COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Formula I:



o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde

Cy es anillo, heteroanillo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

L está ausente, es (CR¹³R¹⁴)_m, (CR¹³R¹⁴)_nO(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nS(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nSO₂(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nSO(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nCO(CR¹³R¹⁴)_p, o

(CR¹³R¹⁴)_nNR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_p;

R¹ y R² son cada uno, independientemente, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por halo, C(O)R^a o C(O)NR^a;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, and R¹¹ son cada uno, independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z';

R³ y R⁴ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por

1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por

1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por

1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido

por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido

por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R³ y R¹² juntos forman un puente de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R³ y R¹⁰ juntos forman un puente de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R³ y R⁴ juntos forman un puente de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R⁵ y R¹² juntos forman un puente de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R⁵ y R¹⁰ juntos forman un puente de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

o R⁷ y R¹² juntos forman un puente de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W'-X'-Y'-Z';

R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo, cicloalquilo, heteroanillo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^b,

C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^b, NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^b, S(O)₂R^a, o S(O)₂NR^aR^b;

R¹⁵ es H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo, cicloalquilo, heteroanillo, heterocicloalquilo, OH, C(O)R^a, C(O)NR^aR^b, C(O)OR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^b, S(O)₂R^a, o S(O)₂NR^aR^b;

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alqueno C₁₋₄, alquienileno C₂₋₄, alquienileno C₂₋₄, alquienileno C₂₋₄, O, S, NR^a, CO, COO, CONR^a, SO, SO₂, SONR^a, o NR^aCONR^a, en

donde dicho alqueno C₁₋₄, alquienileno C₂₋₄, alquienileno C₂₋₄ están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₄.

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alqueno C₁₋₄, alquienileno C₂₋₄, alquienileno C₂₋₄, anillo, cicloalquilo, heteroanillo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo,

heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalqueno, cicloalquilalqueno, heteroarilalqueno, heterocicloalquilalqueno, arilalquino, cicloalquilalquino, heteroarilalquino,

heterocicloalquilalquino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₄;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alqueno C₁₋₄, alquienileno C₂₋₄, alquienileno C₂₋₄, O, S, NR^a, CO, COO, CONR^a, SO, SO₂, SONR^a, o NR^aCONR^a, en donde

dicho alqueno C₁₋₄, alquienileno C₂₋₄, alquienileno C₂₋₄ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₄;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₄, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄,

o anillo, cicloalquilo, heteroanillo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, anillo, cicloalquilo, heteroanillo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1,

2 o 3 halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo, cicloalquilo, heteroanillo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^b, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^b,

NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(NC)NR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^b, S(O)₂R^a, o S(O)₂NR^aR^b;

en donde dos -W-X-Y-Z junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros

opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W'-X'-Y'-Z';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20

miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W'-X'-Y'-Z';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H,

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H,

en donde -W''-X'-Y''-Z'' es diferente de H,

R^a y R^b son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, anillo, cicloalquilo, heteroanillo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, anillo, cicloalquilo, heteroanillo o heterocicloalquilo;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, anillo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^g y R^h son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, anillo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^g y R^h junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

Rⁱ y R^j son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, anillo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o Rⁱ y R^j junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros,

m es 1, 2, 3 o 4,

n es 0, 1, 2 o 3,

p es 0, 1, 2 o 3, y

q es 0, 1, o 2,

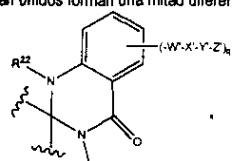
con las condiciones:

(a) R³ y R⁴ son ambos diferentes de H, o R⁵ y R⁶ son ambos diferentes de H, o R⁷ y R⁸ son ambos diferentes de H, o R⁹ y R¹⁰ son ambos diferentes de H;

(b) cuando q es 1 y uno de R¹ y R² es fenilo, entonces el otro de R¹ y R² es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, anillo, o cicloalquilo,

(c) cuando q es 1 y uno de R¹ y R² es OH, entonces el otro de R¹ y R² es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo, y

(d) cuando q es 1, entonces R¹ y R² junto con el carbono al cual están unidos forman una mitad diferente a la que tiene la estructura.



en donde cada R²² es independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z', y en donde q7 es 0, 1, 2 o 3.

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente INCY0018-500	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No PCT/US05/22411	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 23 de junio 2005 (23 06 2005)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 24 de junio de 2004 (24 06.2004)
Solicitante INCYTE CORPORATION		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Segun el Artículo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>5</u> hojas ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte		
1 Bases del reporte a Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevo a cabo segun la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)) b ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I 2 ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II) 3 ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III) 4 Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así 5 Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado segun lo presenta el solicitante ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de busqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad 6 Respecto a los dibujos, a la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No _____ ☐ como lo sugirió el solicitante ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b ☐ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen		

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroanilo, heterocicloalquilo, anilquilo, cicloalquilalquilo, heteroanilalquilo, heterocicloalquilalquilo, anilquenilo, cicloalquiloalquenilo, heteroanilalquenilo, heterocicloalquiloalquenilo, anilquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroanilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆,

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^a, CO, COO, CONR^a, SO, SO₂, SONR^a, o NR^aCONR^a, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆,

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, anilo, cicloalquilo, heteroanilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroanilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroanilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d,

en donde dos -W-X-Y-Z junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W'-X''-Y''-Z'',

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'',

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H,

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H,

en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H,

R^a y R^a son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, anilo, cicloalquilo, heteroanilo o heterocicloalquilo,

R^b y R^b son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroanilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, anilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^e son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, anilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo,

o R^e y R^e junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^f y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^f y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3,

p es 0, 1, 2 o 3, y

q es 0, 1, o 2,

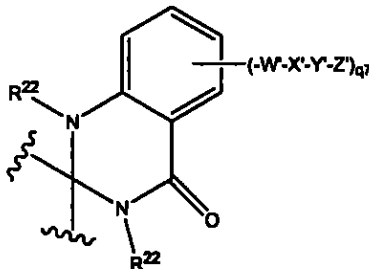
con las condiciones.

(a) R³ y R⁴ son ambos diferentes de H, o R⁵ y R⁶ son ambos diferentes de H, o R⁷ y R⁸ son ambos diferentes de H, o R⁹ y R¹⁰ son ambos diferentes de H,

(b) cuando q es 1 y uno de R⁷ y R⁸ es fenilo, entonces el otro de R⁷ y R⁸ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, anilo, o cicloalquilo,

(c) cuando q es 1 y uno de R⁷ y R⁸ es OH, entonces el otro de R⁷ y R⁸ es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo, y

(d) cuando q es 1, entonces R⁷ y R⁸ junto con el carbono al cual están unidos forman una mitad diferente a la que tiene la estructura.



en donde cada R²² es independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z', y en donde q es 0, 1, 2 o 3

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US05/22411

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- 1 ☐ Reivindicaciones Nos
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber.
- 2 ☒ Reivindicaciones Nos. 1-38
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente.
Favor ver siguiente hoja
- 3 ☐ Reivindicaciones No
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así.

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables
- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales
- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.
- 4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

9 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US05/22411

A CLASIFICACION DE MATERIA IPC(7) A61K 31/495, C07D 295/092, 298/185, 409/06, US CL 514/255, 253, 544/376, 391,398, Segun la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o segun la clasificación nacional y la CPI		
B CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) US 514/255, 253, 544/376,391,398, Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar terminos usados) CAPLUS y EAST		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
Y	US 4,439,606 B (DU et al.) 27 de marzo 1984 (27 03 1984), especialmente el 3ro y 4to compuesto en la Tabla I en la columna 5	39-44,
---	---	---
Y	US 5,668,138 B (BAZIARD-MOUYSSET et al.) 16 de septiembre 1997 (16 09 1997), Especialmente ejemplos 18 y 20 en la columna 13	39-44,
---	---	---
A	US 5,614,534 B (BINET et al.) 25 de marzo 1997 (25 03 1997), especialmente compuesto # 29 en la Tabla I en la columna 19,	39-44,
---	---	---
A	US 5,981,754 B (BADONE et al.) 09 de noviembre 1999 (09 11 1999), especialmente fórmula VI en columna 5, y ejemplo 6 en la columna 15,	39-44
---	---	---
A	DT 26 23 567 A1 (SCHONWALD et al.) 09 de diciembre 1976 (09 12 1976), especialmente página 10, Derivado 27	39-44
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes		
* Categorías especiales de documentos citados 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelacion oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invencion 'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular, la invencion reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o mas documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 23 de septiembre de 2005 (23 09 2005)		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 20 de octubre de 2005
Nombre y dirección de correo de ISA/US Mail Stop PCT, Attn ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (703) 305-3230		Funcionario autorizado James O Wilson Teléfono No 571-272-1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Encro 2004)

4

70

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
 PCT/US05/22411

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
---	---	---
A	MOELLER, K D et al. Oxidaciones anódicas de amida en presencia de anillos fenilo ricos en electrones. Evidencia de un mecanismo de transferencia intramolecular de electrones. J Org Chem, 1991, Vol 56 No 3, páginas 1058-1067, especialmente página 1061.	39-44
---	---	---
A	MALLAMS, A K et al. Inhibidores de la proteína farnesil transferasa derivados 4-amido, 4-Carbamoilo y 4-Carboxamido de 1-(8-cloro-6,11-dihidro-5H, benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il) piperazina y 1-(3-Bromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)piperazina, J Med Chem, 1998, vol 41 No 6, Páginas 877-893, especialmente paginas 878, compuestos # 73, 74a y 74b.	39-44
---	---	---
A	LEONARDI, A et al. Síntesis, evaluación farmacológica, relación estructura-actividad y estudios cuantitativos de la relación estructura actividad de novedosos derivados de antagonistas del adrenoreceptor alfa 1 2,4-diaminio-6,7- dimetoxiquinazolina. J Med Chem, 1999, vol 42, No 3, páginas 427-437, especialmente compuestos 37 en la página 429.	39-44

70

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US05/22411

Continuación de la casilla II Razón 2

La reivindicación 1 da la definición de R^3-R^{12} en la que dos de ellos pueden formar un anillo (p ejm, R^3 y R^4 ; R^5 y R^6 ; R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} , o R^{11} y R^{12} formando un anillo) Dicha definición tiene alcances y límites indefinidos, porque cuando se forma un anillo de más de 10 miembros, no es claro si se hace referencia a un monociclo o a un policiclo. En otras palabras, no es claro si la fórmula I tiene un biciclo-espiro, triciclo-espiro o tetraciclo-espiro.

De la misma manera, cuando dos de $W-X-Y-Z$, o dos de $W'-X'-Y'-Z'$ forman un anillo de más de 10 miembros, no es claro si se hace referencia a un monociclo o a un policiclo. De esta manera, el alcance de la reivindicación 1 es indefinido y no es posible hacer una búsqueda al respecto.

Las reivindicaciones 2-37 (finalmente) dependen de la reivindicación 1, y tienen los límites indefinidos de un ciclo que tiene más de 10 miembros. Por lo tanto, tampoco puede realizarse una búsqueda para las reivindicaciones 2-37.

La reivindicación 38 se refiere a la fórmula VI. Sin embargo, como la reivindicación 1, también se incluye a la limitación de "dos $-W'-X'-Y'-Z'$. forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3 -20 miembros". Cuando se forma un ciclo de 10 miembros, no es claro si se hace referencia a un monociclo o a un policiclo. Por ende, tampoco es posible realizar una búsqueda para la reivindicación 38.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference INCY0018-500	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/US05/22411	International filing date (day/month/year) 23 June 2005 (23 06 2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24 June 2004 (24 06 2004)
Applicant INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b))

b. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US05/22411

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos. 1-38
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/22411

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/495; C07D 295/092, 298/185, 409/06.

US CL : 514/ 255, 253; 544/ 376, 391, 398.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/ 255, 253, 544/ 376, 391, 398.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS and EAST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,439,606 B (DU et. al) 27 March 1984 (27.03.1984), especially the 3rd and 14th compounds in Table I on column 5.	39-44
Y	US 5,668,138 B (BAZIARD-MOUYSSET et. al) 16 September 1997 (16.09.1997), especially Examples 18 and 20 on column 13	39-44
A	US 5,614,534 B (BINET et. al.) 25 March 1997 (25.03.1997), especially compound #29 in Table I on column 19.	39-44.
A	US 5,981,754 B (BADONE et. al) 09 November 1999 (09.11.1999), especially formula VI on column 5, and Example 6 on column 15	39-44
A	DT 26 23 567 A1 (SCHIONWALD et. al.) 09 December 1976 (09.12.1976), especially page 10, Derivat 27.	39-44.



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier applications or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2005 (23.09.2005)

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

James O Wilson

Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/22411

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	MOELLER, K.D. et. al. Anodic Amide Oxidations in the Presence of Electron-Rich Phenyl Rings: Evidence for an Intramolecular Electron-Transfer Mechanism J. Org. Chem., 1991, Vol. 56, No. 3, pages 1058-1067, especially page 1061	39-44
A	MAILLAMS, A.K. et. al. Inhibitors of Farnesyl Protein Transferase. 4-Amido, 4-Carbamoyl, and 4-Carboxamido Derivatives of 1-(8-Chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)piperazine and 1-(3-Bromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)piperazine J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, No. 6, pages 877-893, especially page 878, compounds # 73, 74a and 74b.	39-44
A	LEONARDI, A. et. al. Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Structure-Activity Relationship and Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Novel Derivatives of 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinazoline α 1-Adrenoceptor Antagonists J. Med. Chem., 1999, Vol. 42, No. 3, pages 427-437, especially compound 37 on page 429	39-44

✗

Continuation of Box II Reason 2:

Claim 1 recites the definition of R^3 - R^{12} in which two of them can form a ring (e.g., R^3 and R^4 ; R^5 and R^6 ; R^7 and R^8 ; R^9 and R^{10} ; or R^{11} and R^{12} forming a ring). Said definition has indefinite metes and bounds because when a ring of more than 10 members is formed, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Another words, it is unclear if formula I has a spiro-bicycle, spiro-tricycle, or spiro-tetracycle.

Likewise, when two of W-X-Y-Z, or two of W'-X'-Y'-Z' form a ring of more than 10 members, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Thus, the scope of claim 1 is indefinite and unsearchable

Claims 2-37 (ultimately) depend on claim 1, and carry over the indefinite limitation of a cycle having more than 10 members. Therefore, claims 2-37 are also unsearchable.

Claim 38 recites formula VI. However, like claim 1, it also recites the limitation of "two -W'-X'-Y'-Z'...form a 3-20 membered cycloalkyl group, or 3-20 membered heterocycloalkyl group." When a cycle of 10 members is formed, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Thus, claim 38 is also unsearchable.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

5 de enero de 2006 (05.01.2006)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT WO 2006/002349 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/495, C07D 295/092, 409/06

(74) Agentes: GODDARD, Christine, A., Cozen O'Connor, P C, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/022411

(22) Fecha de Registro Internacional: 23 de junio de 2005
(23 06 2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad.
60/582,556 24 de junio de 2004 (24 06 2004) US
60/639,179 22 de diciembre de 2004 (22 12 2004) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos) INCYTE CORPORATION [US/US], Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US)

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera para toda clase de protección nacional requerida) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera para toda clase de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) Inventores; y

(75) Inventores/solicitante (para Estados Unidos solamente): YAO, Wenqing [US/US], 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348 (US) XU, Meizhong [CN/US]; 8 Fritze Court, Hockessin DE 19707 (US) ZHANG, Colin [CN/US], 639 South Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US) AGRIOS, Konstantinos [GR/US], 132 Sunyhill Drive, Exton, PA 19341 (US) METCALF, Brian [US/US], 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US) ZHUO, Jincong [CN/US]; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061 (US)

Publicado:

— con reporte de Búsqueda Internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título: COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con inhibidores de 11-β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1, antagonistas del receptor mineralocorticoide (MR), y las composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión o actividad de la 11-β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1 y/o enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/002349 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/495,
C07D 295/092, 409/06

ZHUO, Jincang [CN/US], 17 Farwood Drive, Boothwyn,
PA 19061 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/022411

(74) Agent: GODDARD, Christine, A., Cozen O'Connor,
P.C., 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(22) International Filing Date: 23 June 2005 (23 06.2005)

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/582,556 24 June 2004 (24 06 2004) US
60/639,179 22 December 2004 (22 12 2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): INCYTE CORPORATION [US/US], Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): YAO, Wenqing [US/US], 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348 (US). XU, Meizhong [CN/US], 8 Fritze Court, Hockessin, DE 19707 (US) ZHANG, Collin [CN/US], 639 South Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US). AGRIOS, Konstantinos [GR/US], 132 Sunnyside Drive, Exton, PA 19341 (US). METCALF, Brian [US/US], 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US)

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: AMIDO COMPOUNDS AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

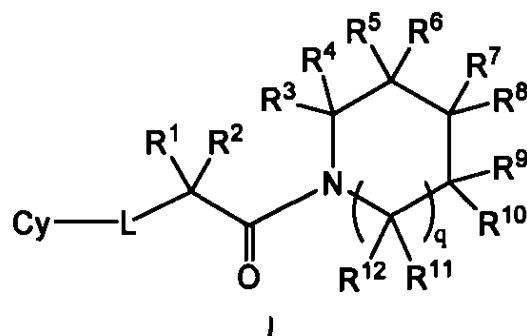
(57) Abstract: The present invention relates to inhibitors of 11- β hydroxyl steroid dehydrogenase type 1, antagonists of the mineralocorticoid receptor (MR), and pharmaceutical compositions thereof. The compounds of the invention can be useful in the treatment of various diseases associated with expression or activity of 11- β hydroxyl steroid dehydrogenase type 1 and/or diseases associated with aldosterone excess.

WO 2006/002349 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de Formula I:



o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, es $(CR^{13}R^{14})_m$, $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$, o $(CR^{13}R^{14})_nNR^{15}(CR^{13}R^{14})_p$;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halo, $C(O)OR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} son cada uno, independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z';

o R^3 y R^4 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'';

o R^5 y R^6 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^7 y R^8 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^9 y R^{10} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^3 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^3 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^3 y R^8 juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^5 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^5 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^7 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{13} y R^{14} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

R^{15} es H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OH, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquilenilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquilenilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquilenilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilenilo, cicloalquiloalquilenilo, heteroarilalquilenilo, heterocicloalquiloalquilenilo, arilalquilenilo, cicloalquilalquilenilo, heteroarilalquilenilo, heterocicloalquilalquilenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquilenilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquilenilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

6, alquinilenilo C₂₋₆ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos-W-X-Y-Z junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;

en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b y $R^{b'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^c y $R^{d'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^c y $R^{d'}$ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo,

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1, o 2;

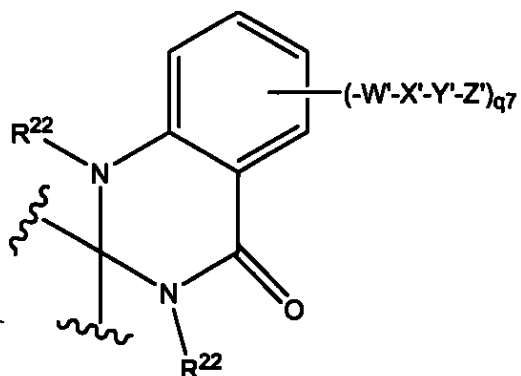
con las condiciones:

(a) R^3 y R^4 son ambos diferentes de H, o R^5 y R^6 son ambos diferentes de H, o R^7 y R^8 son ambos diferentes de H, o R^9 y R^{10} son ambos diferentes de H;

(b) cuando q es 1 y uno de R^7 y R^8 es fenilo, entonces el otro de R^7 y R^8 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, o cicloalquilo;

(c) cuando q es 1 y uno de R^7 y R^8 es OH, entonces el otro de R^7 y R^8 es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo; y

(d) cuando q es 1, entonces R^7 y R^8 junto con el carbono al cual están unidos forman una mitad diferente a la que tiene la estructura:



en donde cada R^{22} es independientemente, H o $-W'-X'-Y'-Z'$, y en donde q7 es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W-X-Y-Z$.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W-X-Y-Z$.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 halo, CN, cianoalquilo, o piridilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy está sustituido.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L está ausente.
7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es $(CR^6R^7)_nO(CR^6R^7)_p$ o $(CR^6R^7)_nS(CR^6R^7)_p$.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es S.
9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es O.
10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 son ambos metilo.
11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4} , nitro, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo,

heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C₁₋₆), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxialquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cC(O)R^d, NR^cS(O)₂R^d, (C₁₋₄ alquil)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxialquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo o piridilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W'-X'-Y'-Z' es halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, heteroarilo, arilo sustituido por halo, heteroarilo sustituido por halo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³ y R⁴ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z''.

16. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20

miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

17. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^7 y R^8 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

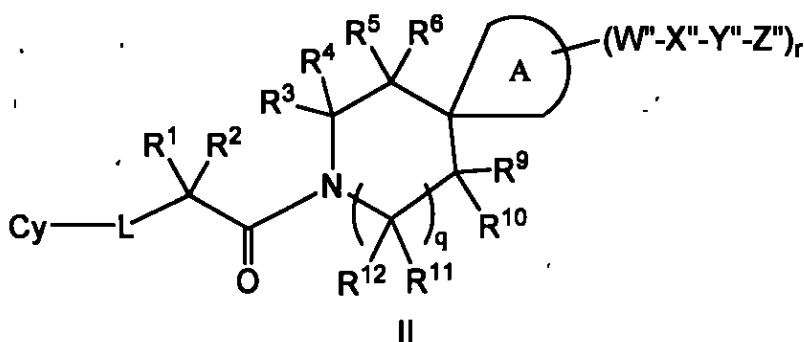
18. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^9 y R^{10} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

19. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^{11} y R^{12} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en donde q es 1.

21. El compuesto de la reivindicación 1 en donde q es 0.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula II:

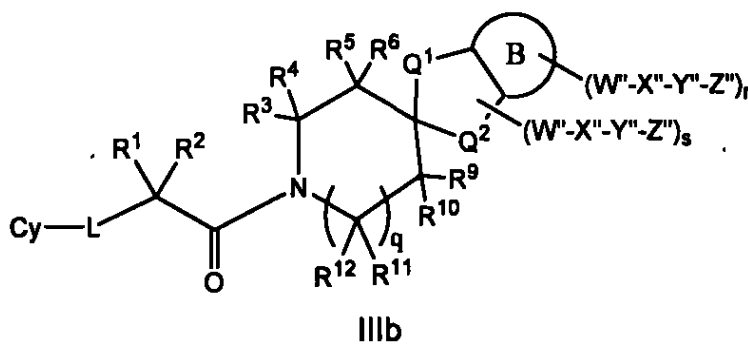
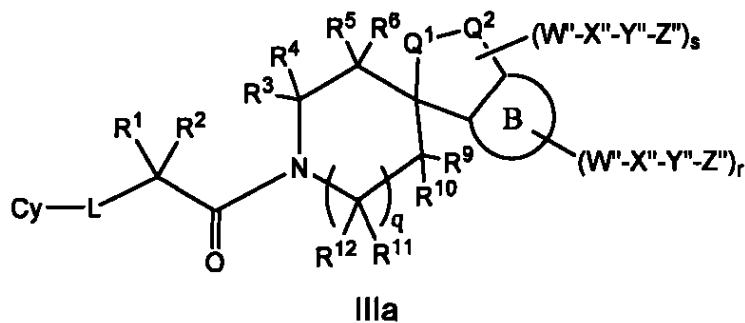


en donde:

el anillo A es un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros; y

r es 0, 1 o 2.

23. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula IIIa o IIIb:



en donde:

el anillo B es un grupo arilo fusionado de 5 o 6 miembros o heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros;

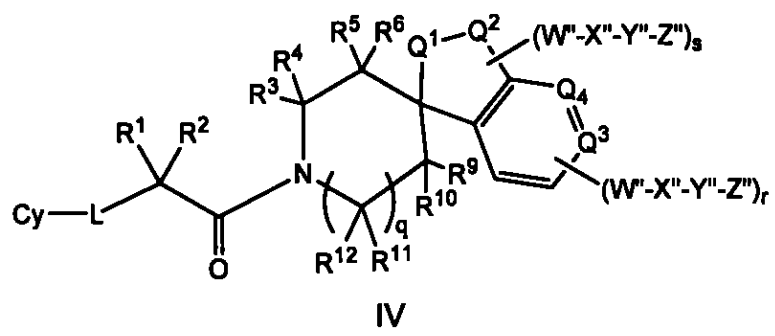
Q¹ es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

Q² es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2; y
la suma de r y s es 0, 1 o 2.

24. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula IV:



en donde:

Q¹ es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

Q² es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

Q³ y Q⁴ son cada uno, independientemente, CH o N;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2; y

la suma de r y s es 0, 1 o 2

25. El compuesto de la reivindicación 24 en donde Q¹ es O, NH, CH₂ o CO, en donde cada uno de dicho NH y CH₂ está opcionalmente sustituido por -W''-X''-Y''-Z''.

26. El compuesto de la reivindicación 24 en donde Q² es O, S, NH, CH₂, CO, o SO₂, en donde cada uno de dicho NH y CH₂ está opcionalmente sustituido por -W''-X''-Y''-Z''.

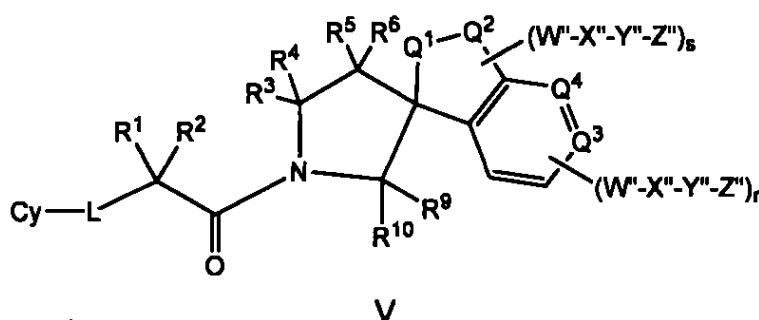
27. El compuesto de la reivindicación 24 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

28. El compuesto de la reivindicación 24 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH, o CH_2 , en donde cada uno de NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

29. El compuesto de la reivindicación 24 en donde uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en donde dicho CONH está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

30. El compuesto de la reivindicación 24 en donde Q^3 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

31. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula V:



en donde:

Q^1 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente, CH o N;
 r es 0, 1 o 2;
 s es 0, 1 o 2; y
la suma de r y s es 0, 1 o 2.

32. El compuesto de la reivindicación 31 en donde Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

33. El compuesto de la reivindicación 31 en donde Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, o SO_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

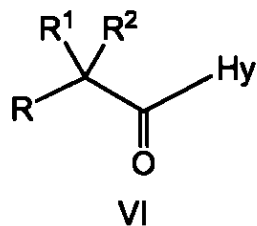
34. El compuesto de la reivindicación 31 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

35. El compuesto de la reivindicación 31 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

36. El compuesto de la reivindicación 31 en donde uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en donde dicho CONH está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

37. El compuesto de la reivindicación 31 en donde Q^3 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

38. Un compuesto de Formula VI:



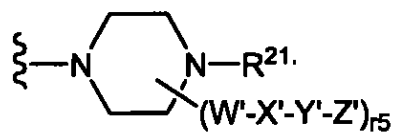
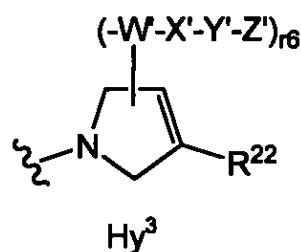
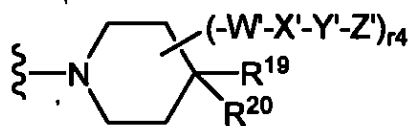
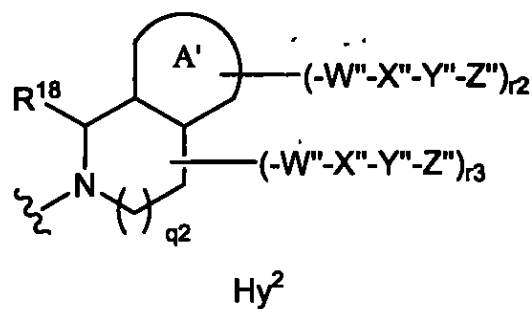
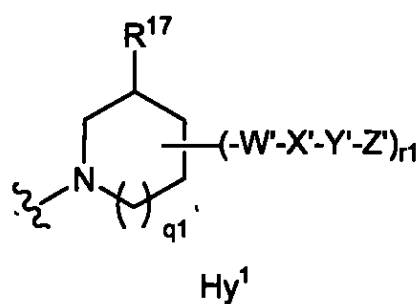
o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

R es fenilo, Cy-S-, Cy-(CR¹³R¹⁴)_m-S- o Cy¹-(CR¹³R¹⁴)_m-, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

Cy¹ es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

Hy es:



R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halo, $C(O)OR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

R^{13} y R^{14} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

R^{17} es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{18} es H o $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{19} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{20} es H o $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{21} es H o $-W-X-Y-Z$;

R^{22} es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

el anillo A' es un grupo arillo fusionado de 5 o 6 miembros o heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, un grupo cicloalquilo de 3-14 miembros o un grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-14 miembros;

W , W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO_2 , SONR^e, o NR^eCONR^f , en donde cicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} .

₆, alquinilenilo C₂₋₆ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquiloalkenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o

grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W"-X"-Y"-Z";

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;

en donde -W"-X"-Y"-Z" es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo,

R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^{c'} y R^{d'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^{c'} y R^{d'} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

m es 1, 2, 3 o 4;

r_1 , r_2 , r_3 , r_4 y r_6 son cada uno, independientemente, 0, 1, 2 o 3;

r_5 es 1, 2, 3 o 4; y

q_1 y q_2 son cada uno, independientemente, 0, 1, o 2;

con las condiciones:

(a) cuando el anillo A' es fenilo, R^{18} es diferente de $COOR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

(b) cuando R^{19} es fenilo, R^{20} es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, o cicloalquilo; y

(c) cuando R^{20} es OH, R^{19} es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo.

39. Un compuesto seleccionado de:

{(1S)-2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il}metanol;

2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

6-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina;

3-fenil-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]piperidina;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidina];

2-metil-1-fenil-4-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]piperazina;

2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol;

3-(3-cluorofenil)-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina;
 1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 ((1S)-2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-
 il)metanol;
 2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 6-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina;
 3-fenil-1-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]piperidina;
 1'-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidina];
 2-metil-1-fenil-4-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]piperazina;
 2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-
 benzo[e]isoindol;
 3-(3-fluorofenil)-1-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]pirrolidina;
 1'-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-
 3-ona;
 ((1S)-2-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-1-il)metanol;
 2-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina;
 6-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-
 c]piridina;
 3-fenil-1-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}piperidina;
 1'-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-
 piperidina];
 2-metil-1-fenil-4-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}piperazina;
 2-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-
 benzo[e]isoindol;
 3-(3-fluorofenil)-1-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}pirrolidina;
 1'-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]benzonitrilo;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonnitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonnitrilo;

1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

(1R)-1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

(4aR,8aS)-2-{2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil}decahidroisoquinolina;

1'-[2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-metoxifenil)piperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-trifluorometilfenil)piperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-fluorofenil)piperidin-4-ol;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]azepan;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol;

3-{1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-metil-4-fenilpiperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-metilfenil)piperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3-(2-feniletil)pirrolidina;

3-(3-clorofenil)-1-[2-(3-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina;

4-{1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina;

3-(3-clorofenil)-1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina;

4-{1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-fenilpirrolidin-2-il}metanol;

{(2S,4R)-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-fenilpirrolidin-2-

il}metanol;

2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromen[3,4-c]pirrol;

(1R)-1'-(2-metil-2-piridin-3-ilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metilo 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Propil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Isobutil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Isopropil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Etil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

(1R)-1'-(2-metil-2-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(etilosulfonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(butilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-metil-2-{4-[4-[(trifluorometil)sulfonil]piperazin-1-il]fenil}propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-metil-2-[4-(4-propionilopiperazin-1-il)fenil]propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-[4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-metil-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

ter-butil 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanoato;

ácido 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanóico;

3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-N,N,3-trimetil-4-oxobutanamida;

(1R)-1'-(2-metil-2-fenoxipropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-metil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]benzonitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo;

1'-[2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

ter-butil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Clorhidrato de (1R)-1'-[2-metil-2-(4-piperazin-1-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato;

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3-fenilpiperazina;

1'-[2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dietilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida; y

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dietilpiridin-2-carboxamida, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 38, o 39 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

41. Un método para modular 11 β HSD1 o MR que comprende contactar dicho 11 β HSD1 o MR con un compuesto de la reivindicación 1, 38, o 39.

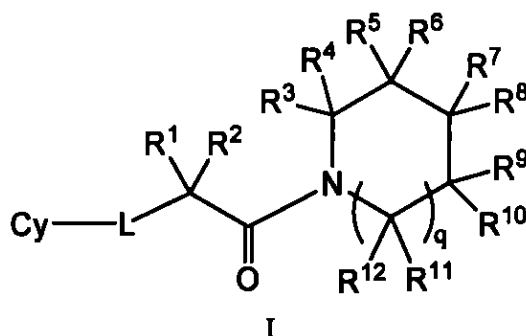
42. Un método para inhibir 11 β HSD1 o MR que comprende contactar dicho 11 β HSD1 o MR con un compuesto de la reivindicación 1, 38, o 39.

43. Un método para tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con la expresión o actividad de 11 β HSD1 o MR, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 38, o 39.

44. El método de la reivindicación 43 en donde dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, depresión, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis, inflamación, una enfermedad cardiovascular, renal o inflamatoria, falla cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteínaemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o daño general de órgano objetivo relacionado con aldosterona.

What is claimed is:

1. A compound of Formula I.



or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

Cy is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted by 1, 2, 3, 4 or 5 -W-X-Y-Z;

L is absent, $(CR^{13}R^{14})_m$, $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$, or $(CR^{13}R^{14})_nNR^{15}(CR^{13}R^{14})_p$;

R¹ and R² are each, independently, C₁₋₆ alkyl optionally substituted by halo, C(O)OR^a or C(O)NR^cR^d;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² are each, independently, H or -W'-X'-Y'-Z', or R³ and R⁴ together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z'';

or R⁵ and R⁶ together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z'';

or R⁷ and R⁸ together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z'';

or R⁹ and R¹⁰ together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z'';

or R¹¹ and R¹² together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z'';

or R³ and R¹² together form an C₁₋₄ alkylene bridge optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z'';

or R³ and R¹⁰ together form an C₁₋₄ alkylene bridge optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z'';

or R³ and R⁸ together form an C₁₋₄ alkylene bridge optionally substituted by 1 or 2
 -W''-X''-Y''-Z'',

or R⁵ and R¹² together form an C₁₋₄ alkylene bridge optionally substituted by 1 or 2
 -W''-X''-Y''-Z'',

or R⁵ and R¹⁰ together form an C₁₋₄ alkylene bridge optionally substituted by 1 or 2
 -W''-X''-Y''-Z'',

or R⁷ and R¹² together form an C₁₋₄ alkylene bridge optionally substituted by 1 or 2
 -W''-X''-Y''-Z'';

R¹³ and R¹⁴ are each, independently, H, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

R¹⁵ is H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, OH, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

W, W' and W'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkynyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₈ dialkylamino;

X, X' and X'' are each, independently, absent, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, cycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkenyl, cycloalkylalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkylalkenyl, arylalkynyl, cycloalkylalkynyl, heteroarylalkynyl, heterocycloalkylalkynyl, each of which is optionally substituted by one or more halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₈ dialkylamino;

Y, Y' and Y'' are each, independently, absent, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₈ dialkylamino;

Z, Z' and Z'' are each, independently, H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

wherein two $-W-X-Y-Z$ together with the atom to which they are both attached optionally form a 3-20 membered cycloalkyl group or 3-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1, 2 or 3 $-W''-X''-Y''-Z''$,

wherein two $-W'-X'-Y'-Z'$ together with the atom to which they are both attached optionally form a 3-20 membered cycloalkyl group or 3-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1, 2 or 3 $-W''-X''-Y''-Z''$,

wherein $-W-X-Y-Z$ is other than H;

wherein $-W'-X'-Y'-Z'$ is other than H;

wherein $-W''-X''-Y''-Z''$ is other than H,

R^a and R^a are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl;

R^b and R^b are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl;

R^c and R^d are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl;

or R^c and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group,

R^e and R^e are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl;

or R^e and R^e together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^f and R^f are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl,

or R^f and R^f together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

m is 1, 2, 3 or 4;

n is 0, 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2 or 3; and

q is 0, 1, or 2,

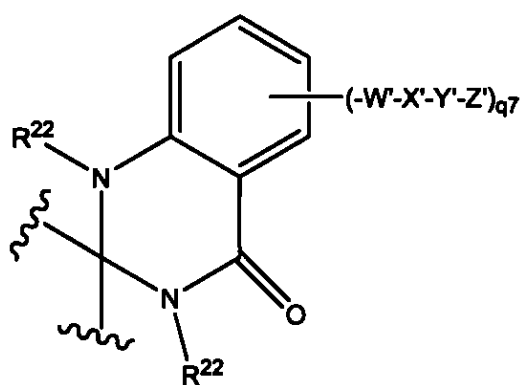
with the provisos:

(a) R^3 and R^4 are both other than H, or R^5 and R^6 are both other than H, or R^7 and R^8 are both other than H, or R^9 and R^{10} are both other than H;

(b) when q is 1 and one of R^7 and R^8 is phenyl, then the other of R^7 and R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, or cycloalkyl,

(c) when q is 1 and one of R^7 and R^8 is OH, then the other of R^7 and R^8 is other than 3-(trifluoromethyl)-phenyl; and

(d) when q is 1, then R^7 and R^8 together with the carbon to which they are attached form a moiety other than that having the structure:



wherein each R^{22} is independently, H or $-W'-X'-Y'-Z'$, and wherein $q7$ is 0, 1, 2 or 3.

2. The compound of claim 1 wherein Cy is aryl optionally substituted by 1, 2, 3, 4 or 5 $-W-X-Y-Z$.
3. The compound of claim 1 wherein Cy is phenyl optionally substituted by 1, 2, 3, 4 or 5 $-W-X-Y-Z$.
4. The compound of claim 1 wherein Cy is phenyl optionally substituted by 1 or 2 halo, CN, cyanoalkyl, or pyridyl.
5. The compound of claim 1 wherein Cy is substituted.
6. The compound of claim 1 wherein L is absent.
7. The compound of claim 1 wherein L is $(CR^6R^7)_nO(CR^6R^7)_p$ or $(CR^6R^7)_nS(CR^6R^7)_p$.
8. The compound of claim 1 wherein L is S.
9. The compound of claim 1 wherein L is O.
10. The compound of claim 1 wherein R^1 and R^2 are both methyl.
11. The compound of claim 1 wherein $-W-X-Y-Z$ is halo, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, nitro, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkenyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{10} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, OH, C_{1-8} alkoxyalkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, C_{2-8} dialkylamino, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, aryloxy,

heteroaryloxy, arylalkyloxy, heteroarylalkyloxy, heteroaryloxyalkyl, aryloxyalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl;

wherein each of said C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkenyl, C₁₋₈ haloalkyl, C₁₋₈ alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, heteroarylalkyloxy, heteroaryloxyalkyl, aryloxyalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted by 1, 2, or 3 halo, cyano, nitro, hydroxyl-(C₁₋₆ alkyl), aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, OH, C₁₋₈ alkoxyalkyl, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cC(O)R^d, NR^cS(O)₂R^d, (C₁₋₄ alkyl)sulfonyl, arylsulfonyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

12. The compound of claim 1 wherein -W-X-Y-Z is halo, cyano, C₁₋₄ cyanoalkyl, nitro, C₁₋₄ nitroalkyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, OH, C₁₋₈ alkoxyalkyl, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl

13. The compound of claim 1 wherein -W-X-Y-Z is halo, cyano, cyanoalkyl or pyridyl.

14. The compound of claim 1 wherein -W'-X'-Y'-Z' is halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aryl, heteroaryl, aryl substituted by halo, heteroaryl substituted by halo

15. The compound of claim 1 wherein R³ and R⁴ together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z''.

16. The compound of claim 1 wherein R⁵ and R⁶ together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z''.

17. The compound of claim 1 wherein R⁷ and R⁸ together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 -W''-X''-Y''-Z''

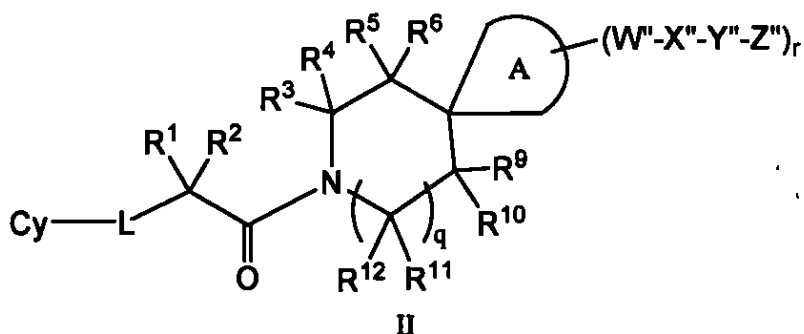
18. The compound of claim 1 wherein R^9 and R^{10} together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

19. The compound of claim 1 wherein R^{11} and R^{12} together with the C atom to which they are attached form a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1 or 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

20. The compound of claim 1 wherein q is 1

21. The compound of claim 1 wherein q is 0.

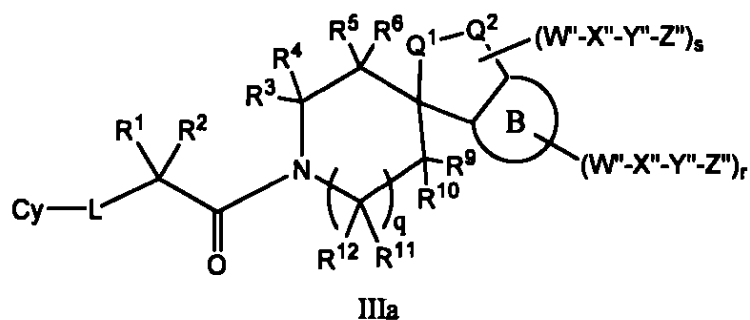
22. A compound of claim 1 having Formula II.

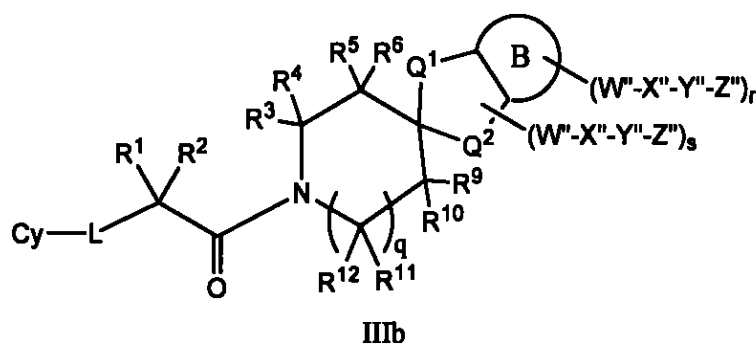


wherein:

ring A is a 4-20 membered cycloalkyl group or a 4-20 membered heterocycloalkyl group; and
r is 0, 1 or 2.

23. The compound of claim 1 having Formula IIIa or IIIb:





wherein:

ring B is a fused 5 or 6-membered aryl or fused 5 or 6-membered heteroaryl group;

Q¹ is O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, or SO₂NH;

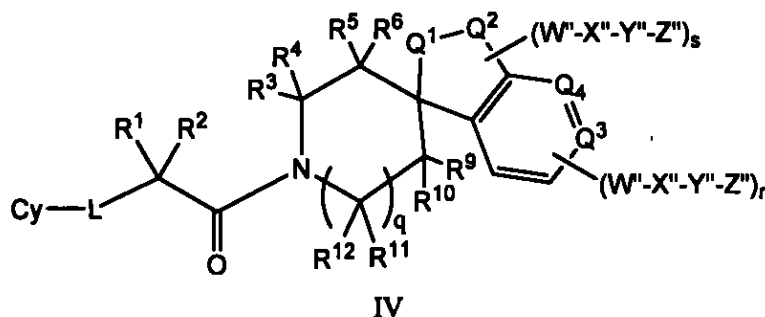
Q² is O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, or SO₂NH;

r is 0, 1 or 2;

s is 0, 1 or 2; and

the sum of r and s is 0, 1 or 2

24. The compound of claim 1 having Formula IV:



wherein:

Q¹ is O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, or SO₂NH;

Q² is O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, or SO₂NH;

Q³ and Q⁴ are each, independently, CH or N;

r is 0, 1 or 2,

s is 0, 1 or 2, and

the sum of r and s is 0, 1 or 2.

25. The compound of claim 24 wherein Q¹ is O, NH, CH₂ or CO, wherein each of said NH and CH₂ is optionally substituted by -W''-X''-Y''-Z''

26. The compound of claim 24 wherein Q^2 is O, S, NH, CH_2 , CO, or SO_2 , wherein each of said NH and CH_2 is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.

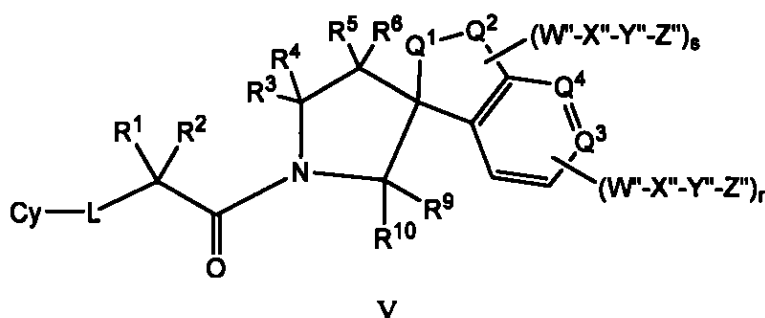
27. The compound of claim 24 wherein one of Q^1 and Q^2 is CO and the other is O, NH, or CH_2 , wherein each of said NH and CH_2 is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.

28. The compound of claim 24 wherein one of Q^1 and Q^2 is CH_2 and the other is O, S, NH, or CH_2 , wherein each of said NH and CH_2 is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.

29. The compound of claim 24 wherein one of Q^1 and Q^2 is O and the other is CO or CONH, wherein said CONH is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.

30. The compound of claim 24 wherein Q^3 is CH optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.

31. The compound of claim 1 having Formula V:



wherein:

Q^1 is O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , or SO_2NH ;

Q^2 is O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , or SO_2NH ,

Q^3 and Q^4 are each, independently, CH or N;

r is 0, 1 or 2;

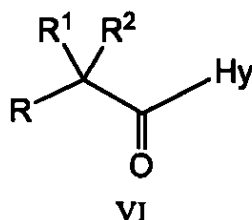
s is 0, 1 or 2, and

the sum of r and s is 0, 1 or 2.

32. The compound of claim 31 wherein Q^1 is O, NH, CH_2 or CO, wherein each of said NH and CH_2 is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.

33. The compound of claim 31 wherein Q^2 is O, S, NH, CH_2 , CO, or SO_2 , wherein each of said NH and CH_2 is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.
34. The compound of claim 31 wherein one of Q^1 and Q^2 is CO and the other is O, NH, or CH_2 , wherein each of said NH and CH_2 is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.
35. The compound of claim 31 wherein one of Q^1 and Q^2 is CH_2 and the other is O, S, NH, or CH_2 , wherein each of said NH and CH_2 is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.
36. The compound of claim 31 wherein one of Q^1 and Q^2 is O and the other is CO or CONH, wherein said CONH is optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.
37. The compound of claim 31 wherein Q^3 is CH optionally substituted by $-W''-X''-Y''-Z''$.

38. A compound of Formula VI



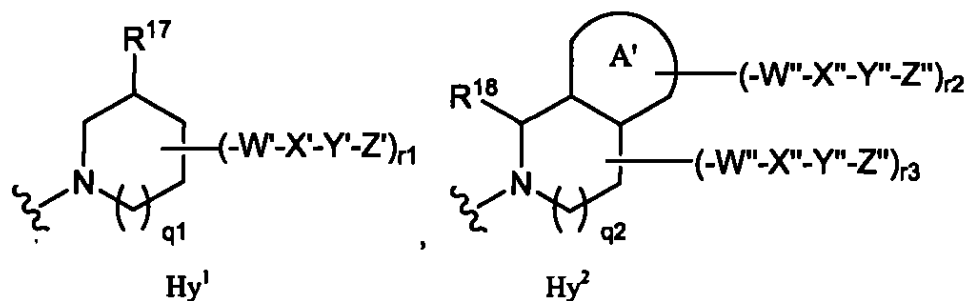
or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

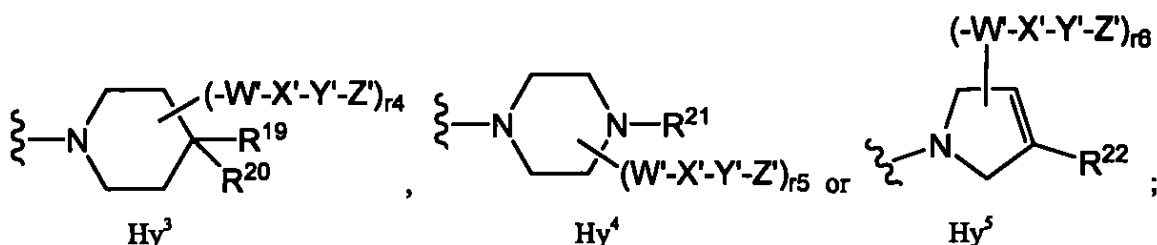
R is phenyl, Cy-S-, $Cy-(CR^{13}R^{14})_m-S-$ or $Cy^1-(CR^{13}R^{14})_m-$, wherein said phenyl is optionally substituted by 1, 2, 3, 4 or 5 $-W-X-Y-Z$,

Cy is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted by 1, 2, 3, 4 or 5 $-W-X-Y-Z$;

Cy^1 is aryl or cycloalkyl, each optionally substituted by 1, 2, 3, 4 or 5 $-W-X-Y-Z$;

Hy is:





R^1 and R^2 are each, independently, C_{1-6} alkyl optionally substituted by halo, $C(O)OR^a$ or $C(O)NR^d$;

R^{13} and R^{14} are each, independently, H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, or $S(O)_2NR^cR^d$;

R^{17} is aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl, each optionally substituted one or more – $W''-X''-Y''-Z''$;

R^{18} is H or $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{19} is aryl or heteroaryl, each optionally substituted one or more $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{20} is H or $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{21} is H or $-W-X-Y-Z$;

R^{22} is aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl, each optionally substituted one or more – $W''-X''-Y''-Z''$;

ring A' is a fused 5- or 6-membered aryl or fused 5 or 6-membered heteroaryl group, a fused 3-14 membered cycloalkyl group or a fused 3-14 membered heterocycloalkyl group;

W, W' and W'' are each, independently, absent, C_{1-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C_{1-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino or C_{2-8} dialkylamino;

X, X' and X'' are each, independently, absent, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, cycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkenyl, cycloalkylalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkylalkenyl, arylalkynyl, cycloalkylalkynyl, heteroarylalkynyl, heterocycloalkylalkynyl, each of which is, optionally substituted by one or more halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino or C_{2-8} dialkylamino;

Y, Y' and Y'' are each, independently, absent, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, or NR^eCONR^f, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl are each optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino or C_{2-8} dialkylamino;

Z, Z' and Z'' are each, independently, H, halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino or C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl is optionally substituted by 1, 2 or 3 halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, or S(O)₂NR^cR^d;

wherein two -W'-X'-Y'-Z' together with the atom to which they are both attached optionally form a 3-20 membered cycloalkyl group or 3-20 membered heterocycloalkyl group optionally substituted by 1, 2 or 3 -W''-X''-Y''-Z'';

wherein -W-X-Y-Z is other than H;

wherein -W'-X'-Y'-Z' is other than H;

wherein -W''-X''-Y''-Z'' is other than H;

R^a and R^{a'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl;

R^b and R^{b'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl,

R^c and R^d are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl,

or R^c and R^d together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

R^e and R^{d'} are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl;

or R^e and R^{d'} together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group,

R^e and R^f are each, independently, H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl;

or R^e and R^f together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl group;

m is 1, 2, 3 or 4;

r1, r2, r3, r4 and r6 are each, independently, 0, 1, 2 or 3;

r5 is 1, 2, 3 or 4; and

q1 and q2 are each, independently, 0, 1, or 2;

with the provisos:

(a) when ring A' is phenyl, R¹⁸ is other than COOR^a or C(O)NR^cR^d;

(b) when R¹⁹ is phenyl, R²⁰ is H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, or cycloalkyl; and

(c) when R²⁰ is OH, R¹⁹ is other than 3-(trifluoromethyl)-phenyl.

39. A compound selected from:

- {(1S)-2-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl}methanol;
- 2-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 6-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine,
- 3-Phenyl-1-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]piperidine;
- 1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidine];
- 2-Methyl-1-phenyl-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]piperazine;;
- 2-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-benzo[e]isoindole;
- 3-(3-Fluorophenyl)-1-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidine;;
- 1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;
- ((1S)-2-[2-Methyl-2-(phenylthio)propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methanol;
- 2-[2-Methyl-2-(phenylthio)propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;;
- 6-[2-Methyl-2-(phenylthio)propanoyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine,
- 3-Phenyl-1-[2-methyl-2-(phenylthio)propanoyl]piperidine,;
- 1'-[2-Methyl-2-(phenylthio)propanoyl]-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidine],
- 2-Methyl-1-phenyl-4-[2-methyl-2-(phenylthio)propanoyl]piperazine;
- 2-[2-Methyl-2-(phenylthio)propanoyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-benzo[e]isoindole;
- 3-(3-Fluorophenyl)-1-[2-methyl-2-(phenylthio)propanoyl]pyrrolidine;
- 1'-[2-Methyl-2-(phenylthio)propanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;
- ((1S)-2-{2-[(2-Chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methanol;
- 2-{2-[(2-Chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
- 6-{2-[(2-Chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine;
- 3-Phenyl-1-{2-[(2-chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}piperidine,
- 1'-{2-[(2-Chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidine];
- 2-Methyl-1-phenyl-4-{2-[(2-chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}piperazine;
- 2-{2-[(2-Chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-benzo[e]isoindole;
- 3-(3-Fluorophenyl)-1-{2-[(2-chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}pyrrolidine;
- 1'-{2-[(2-Chlorobenzyl)thio]-2-methylpropanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;
- 4-[1,1-Dimethyl-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl)ethoxy]benzonitrile,
- 1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

{4-[1,1-Dimethyl-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl)ethoxy]phenyl}acetonitrile;

{4-[1,1-Dimethyl-2-oxo-2-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl)ethoxy]phenyl}acetonitrile;

1'-[2-Methyl-2-(4-pyridin-2-ylphenoxy)propanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

1'-{2-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)oxy]-2-methylpropanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

1'-{2-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)oxy]-2-methylpropanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidine];

(1R)-1'-[2-(4-Chlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(2,4-Dichlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridine-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

1'-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridine-5,3'-pyrrolidin]-7-one;

(4aR,8aS)-2-{2-[(4-Chlorophenyl)thio]-2-methylpropanoyl}decahydroisoquinoline;

1'-{2-[(4-Chlorophenyl)thio]-2-methylpropanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

1'-{2-[(4-Chlorophenyl)thio]-2-methylpropanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidine];

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4-(2-methoxyphenyl)piperidine;

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4-(2-trifluoromethylphenyl)piperidine;

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4-(2-fluorophenyl)piperidin-4-ol;

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]azepane;

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole;

3-{1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-3-yl}pyridine;

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4-methyl-4-phenylpiperidine;

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4-(2-methylphenyl)piperidine;

1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3-(2-phenylethyl)pyrrolidine;

3-(3-Chlorophenyl)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidine;

4-{1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-3-yl}pyridine ;
 3-(3-Chlorophenyl)-1-[2-(3,4-dichlorophenyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidine ;
 4-{1-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-3-yl}pyridine,
 1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4-phenylpyrrolidin-2-yl}methanol ;
 {(2S,4R)-1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-4-phenylpyrrolidin-2-yl}methanol ;
 2-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-1,2,3,3a,4,9b-hexahydrochromeno[3,4-c]pyrrole ;
 (1R)-1'-(2-Methyl-2-pyridin-3-ylpropanoyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one ;
 (1R)-1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;
 Methyl 4-(4-{1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}phenyl)piperazine-1-carboxylate;
 Propyl 4-(4-{1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}phenyl)piperazine-1-carboxylate;
 Isobutyl 4-(4-{1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}phenyl)piperazine-1-carboxylate;
 Isopropyl 4-(4-{1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}phenyl)piperazine-1-carboxylate,
 Ethyl 4-(4-{1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}phenyl)piperazine-1-carboxylate;
 (1R)-1'-(2-Methyl-2-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}propanoyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one ;
 (1R)-1'-(2-{4-[4-(Ethylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-methylpropanoyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one ;
 (1R)-1'-(2-{4-[4-(Butylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-methylpropanoyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one ;
 (1R)-1'-[2-Methyl-2-(4-{4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperazin-1-yl}phenyl)propanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one ;
 (1R)-1'-{2-[4-(4-Acetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-methylpropanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one,
 (1R)-1'-{2-Methyl-2-[4-(4-propionyl)piperazin-1-yl]phenyl]propanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;
 (1R)-1'-(2-{4-[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-methylpropanoyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;
 (1R)-1'-(2-[4-(4-Isobutyryl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-methylpropanoyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;
 (1R)-1'-(2-Methyl-2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]propanoyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[3-(4-Chlorophenyl)-2,2-dimethylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one,

(1R)-1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridine-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridine-5,3'-pyrrolidin]-7-one;

tert-Butyl 3-(4-chlorophenyl)-4-[3-(3-chlorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-4-oxobutanoate;

3-(4-Chlorophenyl)-4-[3-(3-chlorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-4-oxobutanoic acid,

3-(4-Chlorophenyl)-4-[3-(3-chlorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-N,N,3-trimethyl-4-oxobutanamide,

(1R)-1'-[2-Methyl-2-phenoxypropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(4-Chlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(2,4-Dichlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one,

(1R)-1'-[2-[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-(4-Chloro-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

(1R)-1'-[2-Methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one,

1'-[2-methyl-2-(4-pyridin-2-ylphenoxy)propanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

4-[1,1-Dimethyl-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl)ethoxy]benzonitrile;

{4-[1,1-Dimethyl-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl)ethoxy]phenyl}acetonitrile;

{4-[1,1-Dimethyl-2-oxo-2-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl)ethoxy]phenyl}acetonitrile,

1'-[2-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)oxy]-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

tert-Butyl 4-(4-{1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethoxy}phenyl)piperazine-1-carboxylate;

(1R)-1'-[2-Methyl-2-(4-piperazin-1-ylphenoxy)propanoyl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-3-one hydrochloride;

Methyl 4-(4-{1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethoxy}phenyl)piperazine-1-carboxylate,

1'-[2-(4-Chlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridine-1,3'-pyrrolidin]-3-one;

1'-[2-(4-Chlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-7-fluoro-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridine-1,3'-pyrrolidin]-3-one,

1-[2-(4-Chlorophenoxy)-2-methylpropanoyl]-3-phenylpiperazine,

1'-{2-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)oxy]-2-methylpropanoyl}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidine];

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}phenyl)-N-methylpyridine-2-carboxamide,

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}phenyl)-N,N-dimethylpyridine-2-carboxamide,

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}-3-fluorophenyl)-N,N-dimethylpyridine-2-carboxamide;

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}-3-fluorophenyl)-N-methylpyridine-2-carboxamide;

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}-3-fluorophenyl)-N,N-diethylpyridine-2-carboxamide;

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridine-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}-3-fluorophenyl)-N-methylpyridine-2-carboxamide;

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridine-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}-3-fluorophenyl)-N,N-dimethylpyridine-2-carboxamide; and

5-(4-{1,1-Dimethyl-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridine-1,3'-pyrrolidin]-1'-yl]ethyl}-3-fluorophenyl)-N,N-diethylpyridine-2-carboxamide, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. A composition comprising a compound of claim 1, 38, or 39 and a pharmaceutically acceptable carrier.

41. A method of modulating 11 β HSD1 or MR comprising contacting said 11 β HSD1 or MR with a compound of claim 1, 38, or 39.

42. A method of inhibiting 11 β HSD1 or MR comprising contacting said 11 β HSD1 or MR with a compound of claim 1, 38, or 39

43. A method of treating a disease in a patient, wherein said disease is associated with expression or activity of 11 β HSD1 or MR, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, 38, or 39.

44. The method of claim 43 wherein said disease is obesity, diabetes, glucose intolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia, cognitive impairment, depression, dementia, glaucoma, cardiovascular disorders, osteoporosis, inflammation, a cardiovascular, renal or inflammatory disease, heart failure, atherosclerosis, arteriosclerosis, coronary artery disease, thrombosis, angina, peripheral vascular disease, vascular wall damage, stroke, dyslipidemia, hyperlipoproteinaemia, diabetic dyslipidemia, mixed dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, metabolic syndrome or general aldosterone-related target organ damage.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

62

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:
CHRISTINE A GODDARD
COZEN O'CONNOR, P C
1900 MARKET STREET
PHILADELPHIA, PA 19103

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)

		Fecha de envío por correo (día/mes/año) 20 de octubre de 2005	
Registro de referencia del solicitante o agente INCY0018-500		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No PCT/US05/22411	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 23 de junio 2005 (23.06 05)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24 de junio 2004 (24.06 2004)	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): A61K 31/495, C07D 295/092, 298/185, 409/06, y US CL 514/255, 253, 544/376, 391,398			
Solicitante INCYTE CORPORATION			
1 Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No(703) 305-3230		Funcionario Autorizado James O Wilson Teléfono No +571- 272-1600	

Forma PCT/ISA/237 (Carátula) (Enero de 2004)

62

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No PCT/US05/22411
Casilla No. I. Bases de la opinión	
1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem ☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)) 2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según: a. tipo de material ☐ un listado de secuencia ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia b. formato de material. ☐ en formato escrito ☐ en formato legible por computador c. tiempo de presentación/suministro: ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda 3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas 4. Comentarios adicionales.	

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos 1-38

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*)
- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos 1-38 son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*)

Favor ver siguiente hoja

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa
- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos 1-38
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que
 - la forma escrita ☐ no se ha proporcionado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - el formato legible por computador ☐ no se ha proporcionado
 - ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas
- ☐ Ver casilla suplementaria para más detalles

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US05/22411

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43 bis. 1 (a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>39-44</u>	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>39-44</u>	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>39-44</u>	si
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO

16

Casilla suplementaria
En caso de que el espacio en casillas anteriores no sea suficiente

Continuación de la casilla II. Razón 2:

La reivindicación 1 da la definición de R^3 - R^{12} en la que dos de ellos pueden formar un anillo (p.ejm, R^3 y R^4 ; R^5 y R^6 ; R^7 y R^8 ; R^9 y R^{10} ; o R^{11} y R^{12} formando un anillo). Dicha definición tiene alcances y límites indefinidos, porque cuando se forma un anillo de más de 10 miembros, no es claro si se hace referencia a un monociclo o a un policiclo. En otras palabras, no es claro si la fórmula I tiene un biciclo-espiro, triciclo-espiro o tetraciclo-espiro.

De la misma manera, cuando dos de W - X - Y - Z , o dos de W' - X' - Y' - Z' forman un anillo de más de 10 miembros, no es claro si se hace referencia a un monociclo o a un policiclo. De esta manera, el alcance de la reivindicación 1 es indefinido y no es posible hacer una búsqueda al respecto.

Las reivindicaciones 2-37 (finalmente) dependen de la reivindicación 1, y tienen los límites indefinidos de un ciclo que tiene más de 10 miembros. Por lo tanto, tampoco puede realizarse una búsqueda para las reivindicaciones 2-37.

La reivindicación 38 se refiere a la fórmula VI. Sin embargo, como la reivindicación 1, también se incluye a la limitación de “dos $-W'-X'-Y'-Z'$... forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3 -20 miembros”. Cuando se forma un ciclo de 10 miembros, no es claro si se hace referencia a un monociclo o a un policiclo. Por ende, tampoco es posible realizar una búsqueda para la reivindicación 38.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
CHRISTINE A. GODDARD
COZEN O'CONNOR, P.C.
1900 MARKET STREET
PHILADELPHIA, PA 19103

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference INCY0018-500		Date of mailing (day/month/year) 20 OCT 2005
International application No. PCT/US05/22411		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International filing date (day/month/year) 23 June 2005 (23.06 2005)	Priority date (day/month/year) 24 June 2004 (24.06 2004)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): A61K 31/495, C07D 295/092, 298/185, 409/06 and US Cl. 514/255, 253, 544/376, 391, 398		
Applicant INCYTE CORPORATION		

1 This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer James O Wilson <i>Julia Jackson</i> Telephone No. 571-272-1600 <i>632</i>
--	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

7

63

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No

PCT/US05/22411

Box No. 1 Basis of this opinion

1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23 1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed

☐ filed together with the international application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/22411

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application
☒ claims Nos. 1-38

because

- ☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-38 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

Please See Continuation Sheet

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-38

- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

- ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

the computer readable form

- ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

- ☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/22411

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

I Statement

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>39-44</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>39-44</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>39-44</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

70

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US05/22411

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Section III. Non-establishment of opinion (description/claims/drawings unclear)

Claim 1 recites the definition of R^3 - R^{12} in which two of them can form a ring (e.g., R^3 and R^4 ; R^5 and R^6 ; R^7 and R^8 ; R^9 and R^{10} ; or R^{11} and R^{12} forming a ring). Said definition has indefinite metes and bounds because when a ring of more than 10 members is formed, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Another words, it is unclear if formula I has a spiro-bicycle, spiro-tricycle, or spiro-tetracycle.

Likewise, when two of W-X-Y-Z, or two of W'-X'-Y'-Z' form a ring of more than 10 members, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Thus, the scope of claim 1 is indefinite and unsearchable

Claims 2-37 (ultimately) depend on claim 1, and carry over the indefinite limitation of a cycle having more than 10 members. Therefore, claims 2-37 are also unsearchable.

Claim 38 recites formula VI. However, like claim 1, it also recites the limitation of "two -W'-X'-Y'-Z'...form a 3-20 membered cycloalkyl group, or 3-20 membered heterocycloalkyl group." When a cycle of 10 members is formed, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Thus, claim 38 is also unsearchable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

72

COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con inhibidores de 11-β hidroxil esteroide
deshidrogenasa tipo 1, antagonistas del receptor mineralocorticoide (MR), y las
composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos de la invención
pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la
expresión o actividad de la 11-β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1 y/o
10 enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona.

15

20

25

“

30

35

73

6 73

COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con moduladores de la 11- β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) y/o el receptor mineralocorticoide (MR), las composiciones de los mismos y los métodos para usar los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los glucocorticoides son hormonas esteroides que regulan el metabolismo, la función y la distribución de la grasa. En los vertebrados, los glucocorticoides tambien tienen efectos fisiológicos profundos y diversos en el desarrollo, neurobiología, inflamación, presión sanguínea, metabolismo y muerte celular programada. En los humanos, el principal glucocorticoide producido endógenamente es el cortisol. El cortisol se sintetiza en la zona fasciculada de la corteza adrenal bajo el control de un circuito de retroalimentación neuroendocrino de corto plazo llamado el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La producción adrenal de cortisol procede bajo el control de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), un factor producido y secretado por la pituitaria anterior. La producción de ACTH en la pituitaria anterior está en sí altamente regulada, accionada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El eje HPA mantiene las concentraciones de cortisol circulante dentro de límites restringidos, con empuje hacia adelante al máximo diurno o durante períodos de estrés, y es rápidamente atenuado por un ciclo de retroalimentación negativo resultante de la habilidad del cortisol de suprimir la producción de ACTH en la pituitaria anterior y la producción de CRH en el hipotálamo.

30

La aldosterona es otra hormona producida por la corteza adrenal; la aldosterona regula la homeóstasis de sodio y potasio. Hace cincuenta años se reportó un papel para el exceso de aldosterona en la enfermedad humana en una descripción del síndrome de aldosteronismo primario (Conn, (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). Ahora es claro que niveles elevados de aldosterona están asociados con efectos nocivos en el corazón y riñones, y son un factor

35

✍

contribuyente importante a la morbilidad y mortalidad en la falla cardíaca y la hipertensión.

Dos miembros de la superfamilia del receptor de hormona nuclear, el receptor glucocorticoide (GR) y el receptor mineralocorticoide (MR), median la función de cortisol *in vivo*, mientras que el receptor intracelular primario para la aldosterona es el MR. Estos receptores también son referidos como "factores de transcripción dependientes de ligando", porque su funcionalidad es dependiente del receptor que enlazado a su ligando (por ejemplo, cortisol); al enlace del ligando, estos receptores modulan directamente la transcripción mediante dominios de dedo de zinc que se enlazan al ADN y dominios de activación transcripcional.

Históricamente, los determinantes más importantes de la acción del glucocorticoide se atribuyeron a tres factores principales: 1) niveles circulantes de glucocorticoide (accionados principalmente por el eje HPA), 2) enlace de proteína de glucocorticoides en circulación, y 3) densidad del receptor intracelular dentro de los tejidos objetivo. Recientemente, un cuarto determinante de la función de glucocorticoide fue identificado: el metabolismo del pre-receptor específico de tejido por enzimas activadoras e inactivadoras de glucocorticoide. Estas enzimas 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11- β -HSD) actúan como enzimas de control de pre-receptor que modulan la activación del GR y MR mediante la regulación de las hormonas glucocorticoides. A la fecha, dos isoenzimas distintas de 11-beta-HSD han sido clonadas y catacterizadas: 11 β HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL, y HSD11L) y 11 β HSD2. 11 β HSD1 y 11 β HSD2 catalizan la interconversión del cortisol hormonalmente activo (corticosterona en roedores) y cortisona inactiva (11-dehidrocorticosterona en roedores). La 11 β HSD1 está ampliamente distribuida en tejidos de rata y humanos; la expresión de la enzima y el mRNA correspondiente ha sido detectado en pulmones, testículos, y más abundantemente en el hígado y el tejido adiposo. La 11 β HSD1 cataliza la reacción de 11-beta-deshidrogenación y la 11-oxoreducción reversa, aunque 11 β HSD1 actúa principalmente como una oxoreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la activación del cortisol de la cortisona inerte (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174) y se ha reportado que regula el acceso de glucocorticoide al GR. Inversamente, la expresión de 11 β HSD2 se encuentra

principalmente en tejidos objetivos de mineralocorticoide tales como riñón, placenta, colon y glándula salivar, actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD que caraliza la inactivación de cortisol a cortisona (Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), y se ha encontrado que protege el MR del
5 exceso de glucocorticoide, tal como niveles altos de cortisol activo de receptor (Blum, et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216).

In vitro, el MR enlaza el cortisol y la aldosterona con igual afinidad. La especificidad de tejido de la actividad de aldosterona, sin embargo, es conferida
10 por la expresión de 11 β HSD2 (Funder et al. (1988), Science 242: 583-585). La inactivación de cortisol a cortisona por 11 β HSD2 en el sitio del MR permite que la aldosterona se enlace a este receptor *in vivo*. El enlace de aldosterona al MR produce la disociación del MR activado por ligando de un complejo de multiproteína que contiene proteínas chaperonas, la traslocación del MR in el
15 núcleo, y su enlace a elementos de respuesta de hormona en regiones reguladoras de promotores de gen objetivo. Dentro del nefrón distal del riñón, la inducción de la expresión de la quinasa-1 (sgk-1) inducible por suero y glucocorticoide conduce a la absorción de iones Na⁺ y agua a través del canal de sodio epitelial, así como la excreción de potasio con posterior expansión de
20 volumen e hipertensión (Bhargava et al., (2001), Endo 142: 1587-1594).

En humanos, las concentraciones de aldosterona elevados están asociados con la disfunción endotelial, infarto al miocardio, atrofia ventricular izquierda, y muerte. En intentos por modular estos efectos de enfermedad, se
25 han adoptado estrategias de intervención múltiple para controlar la sobreactividad de aldosterona y atenuar la hipertensión resultante y sus consecuencias cardiovasculares asociadas. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y el bloqueo del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) son dos estrategias que impactan directamente el sistema renina-
30 angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, aunque la inhibición de ACE y el antagonismo de AT1R reduce inicialmente las concentraciones de aldosterona, concentraciones circulantes de esta hormona retoman a los niveles de línea basal con terapia crónica (conocida como "escape de aldosterona"). En forma importante, la co-administración del antagonista de MR
35 Espironolactona o Eplerenona bloquea directamente los efectos nocivos de este mecanismo de escape y reduce dramáticamente la mortalidad del paciente (Pitt et al., New England J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt et al., New England J.

Med. (2003), 348: 1309-1321). Por lo tanto, el antagonismo de MR puede ser una estrategia de tratamiento importante para muchos pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular, particularmente aquellos pacientes hipertensos en riesgo de daño de órgano objetivo.

5

Las mutaciones de cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD están asociadas con la patología humana. Por ejemplo, la 11βHSD2 está expresada en tejidos sensibles a la aldosterona tal como el nefrón distal, glándula salival, y mucosa colónica en donde si actividad de cortisol deshidrogenada sirve para proteger el MR no selectivo intrínsecamente de ocupación ilícita por el cortisol (Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989). Los individuos con mutaciones en la 11βHSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación por cortisol y, como resultado, presentan un síndrome de exceso de mineralocorticoide aparente (también referido como "SAME") caracterizado por hipertensión, hipercalcemia, y retención de sodio (Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). Asimismo, las mutaciones en 11βHSD1, un regulador primario de la biodisponibilidad de glucocorticoide específico de tejido, y en el gen que codifica una enzima generadora de NADPH co-localizada, hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), puede producir deficiencia en la cortisona reductasa (CRD), en la cual la activación de cortisona a cortisol no ocurre, produciendo un exceso de andrógeno mediado por adrenocorticotropina. Los pacientes con CRD excretan virtualmente todos los glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahydrocortisona) con bajos o ausencia de metabolitos de cortisol (tetrahydrocortisoles). Cuando son sometidos a cortisona oral, los pacientes con CRD exhiben concentraciones de cortisol en plasma anormalmente bajos. Estos individuos presentan, con exceso de andrógeno mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), un fenotipo que se asemeja al síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

30

La importancia del eje HPA en el control de las excursiones de glucocorticoide es evidente a partir del hecho que el deterioro de la homeóstasis en el eje HPA por cualquier secreción en exceso o deficiente o acción produce el síndrome de Cushing o la enfermedad de Addison, respectivamente (Miller y Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig y Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). Los pacientes con síndrome de Cushing (una enfermedad rara caracterizada por exceso de glucocorticoide

35

sistémico que origina tumores adrenales o pituitarios) o que reciben terapia de glucocorticoide desarrollan obesidad grasa visceral reversible. De manera interesante, el fenotipo de los pacientes con síndrome de Cushing se asemeja cercanamente con el síndrome metabólico de Reaven (también conocido como el Síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina) cuyos síntomas incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131). Sin embargo, el papel de los glucocorticoides en las formas corrientes de obesidad humana ha permanecido poco claro porque las concentraciones de glucocorticoide circulante no son elevadas en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico. De hecho, la acción de glucocorticoide en el tejido objetivo depende no solamente de los niveles circulantes sino que también de la concentración intracelular, la acción mejorada localmente de los glucocorticoides en el tejido adiposo y músculo esquelético ha sido demostrada en el síndrome metabólico. Se ha acumulado evidencia que la actividad de la enzima de 11β HSD1, que regenera los glucocorticoides activos desde formas inactivas, y juega un papel central en la regulación de la concentración de glucocorticoide intracelular, es comúnmente elevada en depósitos de grasa de individuos obesos. Esto sugiere un papel para la reactivación del glucocorticoide local en la obesidad y el síndrome metabólico.

Dada la habilidad de 11β HSD1 para regenerar el cortisol de la cortisona circulante inerte, se ha dado atención considerable a su papel en la amplificación de la función de glucocorticoide. La 11β HSD1 está expresada en muchos tejidos ricos en GR claves, incluyendo tejidos de importancia metabólica considerable tal como hígado, adiposo, y músculo esquelético, y, como tal, se ha postulado que ayuda en la potenciación específica de tejido del antagonismo mediado por glucocorticoide de la función de insulina. Considerando a) la similitud fenotípica entre el exceso de glucocorticoide (síndrome de Cushing) y el síndrome metabólico con glucocorticoides circulantes normales en el último, así como b) la habilidad de 11β HSD1 para generar cortisol activo a partir de cortisona inactiva en una manera específica al tejido, se ha sugerido que la obesidad central y las complicaciones metabólicas asociadas en el síndrome X resultantes de la actividad aumentada de 11β HSD1 dentro del tejido adiposo, produce "la enfermedad de Cushing del omento (Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213). De hecho, se ha mostrado que la 11β HSD1 está regulada ascendentemente en el tejido adiposo de roedores y

78

humanos obesos (Livingstone et al. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).

5

Soporte adicional para esta noción vienen de estudios en modelos transgénicos de ratón. La sobreexpresión específica adiposa de 11 β HSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratón produce un fenotipo destacadamente reminiscente al síndrome metabólico humano (Masuzaki et al. (2001) Science 10 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). En forma importante, este fenotipo ocurre sin un aumento en la corticosterona circulante total, pero más bien es accionada por una producción local de corticosterona dentro de los depósitos adiposos. La actividad aumentada de 11 β HSD1 en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a la observada en la obesidad humana 15 (Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión mediada por 11 β HSD1 local del glucocorticoide inerte al glucocorticoide activo puede tener influencias profundas en la sensibilidad a la insulina corporal total.

20 Basado en estos datos, se predeciría que la pérdida de 11 β HSD1 conduciría a un aumento en la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa debido a una deficiencia específica de tejido de los niveles de glucocorticoide activo. Esto es, de hecho, el caso mostrado en estudios con ratones deficientes en 11 β HSD1 producidos mediante recombinación homóloga 25 (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Estos ratones carecen completamente de actividad de 11-ceto reductasa, confirmando que 11 β HSD1 codifica la única actividad capaz de generar corticosterona activa a partir de 11-deshidro corticosterona inerte. Los ratones 30 deficientes de 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia inducida por dieta y estrés, exhiben inducción atenuada de enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), muestran sensibilidad a la insulina aumentada dentro del adiposo, y tienen un perfil de lípido mejorado (triglicéridos disminuidos y HDL cario protector aumentado). Adicionalmente, estos animales muestran 35 resistencia a la obesidad inducida por dieta alta en grasa. Tomados juntos, estos estudios de ratones transgénicos confirman un papel para la reactivación local de los glucocorticoides en el control de la sensibilidad a la insulina

✱

hepática y periférica, y sugieren que la inhibición de la actividad de 11 β HSD1 puede probar beneficios en el tratamiento de un número de trastornos relacionados con glucocorticoides, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, e hiperlipidemia.

5

Los datos que soportan esta hipótesis han sido publicados. Recientemente, se reportó que 11 β HSD1 juega un papel en la patogénesis de la obesidad central y la aparición del síndrome metabólico en humanos. La expresión aumentada del gen de 11 β HSD1 está asociada con anomalías metabólicas en mujeres obesas y se sospecha que esa expresión aumentada de este gen contribuye con la conversión local aumentada de cortisona a cortisol en tejido adiposo de individuos obesos (Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17).

10

15

Una nueva clase de inhibidores de 11 β HSD1, los arilsulfonamidotiazoles, mostró mejorar la sensibilidad a la insulina hepática y reducir los niveles de glucosa en la sangre en cepas de ratones hiperglucémicos (Barf et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts et al. *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762). Adicionalmente, recientemente se reportó que los inhibidores selectivos de 11 β HSD1 pueden mejorar la hiperglicemia severa en ratones obesos genéticamente diabéticos. Así, 11 β HSD1 es un objetivo farmacéutico prometedor para el tratamiento del Síndrome Metabólico (Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62).

20

25

A. Obesidad y síndrome metabólico

Como se describió anteriormente, múltiples líneas de evidencia sugieren que la inhibición de la actividad de 11 β HSD1 puede ser efectiva para combatir la obesidad y/o aspectos del grupo del síndrome metabólico, incluyendo intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, y/o hiperlipidemia. Los glucocorticoides son antagonistas conocidos de la acción de la insulina, y las reducciones en los niveles de glucocorticoide local por la inhibición de conversión de cortisona intracelular a cortisol deben aumentar la sensibilidad a la insulina hepática y/o periférica y potencialmente reducir la adiposidad visceral. Como se describió anteriormente, los ratones excluidos de 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia, exhiben inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas clave, muestran

30

35

sensibilidad a la insulina marcadamente aumentada en el adiposo, y tienen un perfil de lípido mejorado. Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por la dieta alta en grasa (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 tiene múltiples efectos benéficos en el hígado, adiposo, y/o músculo esquelético, particularmente relacionado con el alivio de componente(s) del síndrome metabólico y/o la obesidad.

10 B. Función pancreática

Los glucocorticoides son conocidos por inhibir la secreción estimulada por glucosa de insulina desde las células beta pancreáticas (Billaudel y Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). En ratas con síndrome de Cushing y Zucker *fa/fa* diabéticas, la secreción de insulina estimulada por glucosa es marcadamente reducida (Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504). Se ha reportado el mRNA de 11 β HSD1 y la actividad en las células islote pancreáticas de ratones ob/ob y la inhibición de esta actividad con carbenoxolona, un inhibidor de 11 β HSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 tiene efectos benéficos en el páncreas, incluyendo el mejoramiento de la liberación de insulina estimulada por glucosa.

25 C. Cognición y demencia

El deterioro cognitivo leve es una característica común del envejecimiento que puede ser finalmente relacionada con la progresión de la demencia. En animales y humanos ancianos, las diferencias inter-individuo en la función cognitiva general han estado ligadas a la variabilidad en la exposición a largo plazo a glucocorticoides (Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). Además, se ha propuesto que la disregulación del eje HPA que produce exposición crónica a exceso de glucocorticoide en ciertas subregiones del cerebro contribuye con la disminución de la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). La 11 β HSD1 es abundante en el cerebro, y está expresada en múltiples subregiones incluyendo el hipocampo, la corteza frontal, y el cerebelo (Sandeep et al. (2004) Proc. Natl.

Acad. Sci. Early Edition: 1-6). El tratamiento de células hipocampales primarias con el inhibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona protege las células de la exacerbación mediada por glucocorticoide de la neurotoxicidad excitatoria por amino ácido (Rajan et al. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). Adicionalmente, los ratones deficientes de 11 β HSD1 están protegidos de la disfunción hipocampal asociada con glucocorticoide que está asociada con el envejecimiento (Yau et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). En dos estudios aleatorios, doble ciego, cruzado controlado con placebo, la administración de carbenoxolona mejoró la fluidez verbal y la memoria verbal (Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 reduce la exposición a glucocorticoides en el cerebro y protege contra efectos de glucocorticoide nocivos sobre la función neuronal, incluyendo deterioro cognitivo, demencia, y/o depresión.

15

D. Presión Intra-ocular

Los glucocorticoides se pueden usar tópicamente y sistémicamente para una amplia variedad de condiciones en oftalmología clínica. Una complicación particular con estos regímenes de tratamiento es el glaucoma inducido por corticosteroide. Esta patología está caracterizada por un aumento significativo en la presión intra-ocular (IOP). En su forma más avanzada y no tratada, la IOP puede conducir a pérdida del campo visual parcial y eventualmente ceguera. La IOP se produce por la relación entre la producción del humor acuoso y el drenaje. La producción del humor acuoso ocurre en las células epiteliales no pigmentadas (NPE) y su drenaje es a través de las células de la malla trabecular. La 11 β HSD1 ha sido localizada en las células NPE (Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) y su función es probablemente relevante a la amplificación de la actividad de glucocorticoide dentro de estas células. Esta noción ha sido confirmada mediante la observación que la concentración de cortisol libre excede en gran medida la de la cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). La significancia funcional de 11 β HSD1 en el ojo ha sido evaluada usando el inhibidor carbenoxolona en voluntarios saludables (Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). Después de siete días de tratamiento con carbenoxolona, la IOP se redujo en 18%. Así, se predice

que la inhibición de 11 β HSD1 en el ojo reduce las concentraciones de glucocorticoide local e IOP, produciendo efectos benéficos en el manejo del glaucoma y otros trastornos visuales.

5 E. Hipertensión

Se ha propuesto que las sustancias hipertensas derivadas de adipocito hipertensivo tales como leptina y angiotensinógeno están involucradas en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad (Matsuzawa et al. 10 (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). La leptina, que es secretada en exceso en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1 (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90), puede activar varias rutas del sistema nervioso simpática, incluyendo aquellas que regulan la presión sanguínea (Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 15 892: 146-154). Adicionalmente, se ha mostrado que el sistema renina-angiotensina (RAS) es un determinante importante de la presión sanguínea (Walker et al. (1979) Hypertension 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y tejido adiposo, es el sustrato clave para la renina y dirige la activación de RAS. Los niveles de angiotensinógeno en el plasma son 20 marcadamente elevados en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1, como son de angiotensina II y aldosterona (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas probablemente impulsan la presión sanguínea observada en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1. El tratamiento de estos ratones con dosis 25 bajas de un antagonista del receptor de angiotensina II elimina esta hipertensión (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estos datos ilustran la importancia de la reactivación del glucocorticoide local en el tejido adiposo y el hígado, y sugiere que la hipertensión puede ser causada o exacerbada por la actividad de 11 β HSD1. Así, se precide que la inhibición de 11 β HSD1 y reducción en los niveles de glucocorticoide adiposo y/o hepático 30 tiene efectos benéficos en la hipertensión y los trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

F. Enfermedad ósea

35 Los glucocorticoides pueden tener efectos adeversos en los tejidos esqueléticos. La exposición continua a dosis de glucocorticoide incluso moderadas puede producir osteoporosis (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol.

Metab. 81: 3441-3447) y riesgo aumentado a fracturas. Experimentos *in vitro* confirman los efectos nocivos de los glucocorticoides en las células de resorción ósea (también conocidas como osteoclastos) y las células formadoras de hueso (osteoblastos). Se ha mostrado que la 11 β HSD1 está presente en cultivos de osteoblastos primarios humanos así como en células de hueso adulto, probablemente una mezcla de osteoclastos y osteoblastos (Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381), y se ha mostrado que el inhibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona atenúa los efectos negativos de los glucocorticoides en la formación de nódulos óseos (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 disminuye la concentración de glucocorticoide local dentro de los osteoblastos y osteoclastos, produciendo efectos benéficos en varias formas de enfermedad ósea, incluyendo osteoporosis.

Los inhibidores de molécula pequeña de 11 β HSD1 están siendo desarrollados actualmente para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con 11 β HSD1 tales como las descritas anteriormente. Por ejemplo, ciertos inhibidores basados en amida se reportan en WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745, y WO 2004/065351.

20

Los antagonistas de 11 β HSD1 han sido evaluados en ensayos clínicos humanos (Kurukulasuriya, et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

A la luz de los datos experimentales que indican un papel para la 11 β HSD1 en trastornos relacionados con glucocorticoide, el síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), son deseables agentes terapéuticos destinados al aumento o supresión de estas rutas metabólicas, modulando la trasducción de señal de glucocorticoide en el nivel de 11 β HSD1.

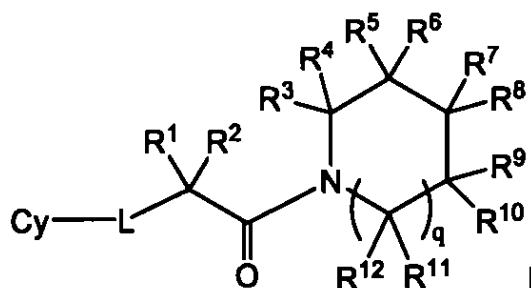
Adicionalmente, como el MR se enlaza a la aldosterona (su ligando natural) y al cortisol con afinidades iguales, los compuestos que están diseñados para interactuar con el sitio activo de 11 β HSD1 (que se enlaza a la cortisona/cortisol) también pueden interactuar con el MR y actuar como antagonistas. Como el MR está implicado en la falla cardíaca, hipertensión, y

patologías relacionadas incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de pared vascular, y apoplejía, los antagonistas de MR son deseables y también pueden ser útiles en el tratamiento de patologías cardiovasculares, renales, e inflamatorias complejas incluyendo trastornos del metabolismo de lípido incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteínaemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, así como aquellas asociadas con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, y resistencia a la insulina, y y daño general de órgano objetivo relacionado con la aldosterona.

Como se evidencia aquí, hay una necesidad continua de fármacos nuevos y mejorados que marcan 11 β HSD1 y/o MR. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí ayudan a cumplir esta y otras necesidades.

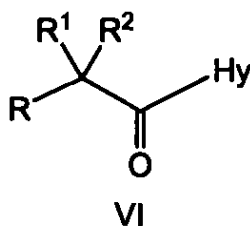
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee, *inter alia*, compuestos de Formula I:



o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos del mismo, en donde los miembros constitutivos se definen aquí.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de Formula VI:



o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, en donde los miembros constituyentes se definen aquí.

5 La presente invención provee además composiciones que comprenden los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee además métodos para modular 11 β HSD1 o MR contactando dicha 11 β HSD1 o MR con un compuesto de la invención.

10 La presente invención provee además métodos para inhibir 11 β HSD1 o MR contactando dicha 11 β HSD1 o MR con un compuesto de la invención.

15 La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula.

La presente invención provee además métodos para inhibir la producción de cortisol en una célula.

20 La presente invención provee además métodos para aumentar la sensibilidad a la insulina en una célula.

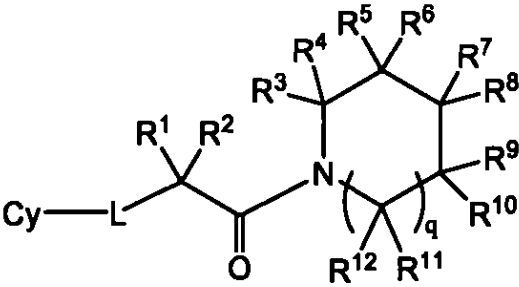
La presente invención provee además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o expresión de 11 β HSD1 o MR.

25 La presente invención provee además el uso de los compuestos y las composiciones de la invención en terapia.

30 La presente invención provee además los compuestos o composiciones de la invención para uso en la preparación de un medicamento para uso en terapia.

DESCRIPCION DETALLADA

35 La presente invención provides, *inter alia*, compuestos de Formula I:



I

o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

5

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

10 L está ausente, es (CR¹³R¹⁴)_m, (CR¹³R¹⁴)_nO(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nS(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nSO₂(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nSO(CR¹³R¹⁴)_p, (CR¹³R¹⁴)_nCO(CR¹³R¹⁴)_p, o (CR¹³R¹⁴)_nNR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_p;

R¹ y R² son cada uno, independientemente, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halo, C(O)OR^a o C(O)NR^cR^d;

15

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² son cada uno, independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z';

20 o R³ y R⁴ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'';

25 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'';

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'';

30

o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'';

o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

5

o R^3 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^3 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

10

o R^3 y R^8 juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^5 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

15

o R^5 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

20

o R^7 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{13} y R^{14} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

25

R^{15} es H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OH, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

30

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

35

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo

C₁₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ariloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroariloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroariloalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^a, CO, COO, CONR^a, SO, SO₂, SONR^a, o NR^aCONR^f, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₈ cada uno está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W-X-Y-Z junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;
en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;
en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y $R^{a'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

5 R^b y $R^{b'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

10 R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

15

R^c y $R^{d'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

20 o R^c y $R^{d'}$ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

25 R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, ariloalquilo, o cicloalquiloalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

30

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1, o 2.

35

En algunas realizaciones, R^3 y R^4 son ambos diferentes de H.

En algunas realizaciones, R^5 y R^6 son ambos diferentes de H.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son ambos diferentes de H.

En algunas realizaciones, R^9 y R^{10} son ambos diferentes de H.



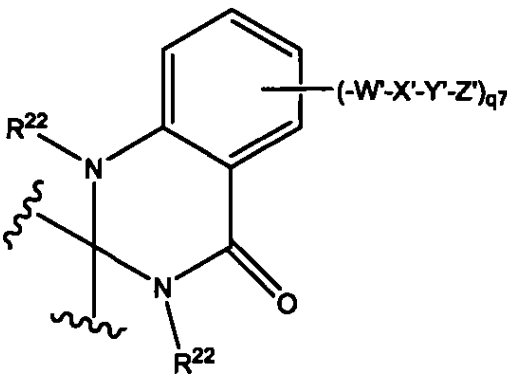
En algunas realizaciones, cuando q es 1 y uno de R⁷ y R⁸ es fenilo, el otro de R⁷ y R⁸ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₈, arilo, o cicloalquilo;

5

En algunas realizaciones, cuando q es 1 y uno de R⁷ y R⁸ es OH, el otro de R⁷ y R⁸ es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo; y

En algunas realizaciones, cuando q es 1, R⁷ y R⁸ junto con el carbono al cual están unidos forman una mitad diferente a la que tiene la estructura:

10



en donde cada R²² es independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z', y en donde q7 es

15

En algunas realizaciones, Cy es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

20

En algunas realizaciones, Cy es heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

25

En algunas realizaciones, Cy es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 halo, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxialquilo C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo.

30

En algunas realizaciones, Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 halo, CN, cianoalquilo, o piridilo.

En algunas realizaciones, Cy está sustituido.

5 En algunas realizaciones, L está ausente.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{13}R^{14})_m$, $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$, o $(CR^{13}R^{14})_nNR^8(CR^{13}R^{14})_p$.

10

En algunas realizaciones, L es $(CR^6R^7)_nO(CR^6R^7)_p$ o $(CR^6R^7)_nS(CR^6R^7)_p$.

En algunas realizaciones, L es S o SCH_2 .

En algunas realizaciones, L es S.

15 En algunas realizaciones, L es O u OCH_2 .

En algunas realizaciones, L es O.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, metilo, etilo o propilo.

20 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son ambos metilo.

En algunas realizaciones, $-W-X-Y-Z$ es halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4} , nitro, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{10-} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, ariloalquenilo, ariloalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

30

en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, ariloalquenilo, ariloalquinilo, heteroarilalquilo, heteroariloalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquiloalquilo, o heterocicloalquiloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C_{1-8}), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino,

35

alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cS(O)_2R^d$, (alquilo C_{1-4})sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

5 En algunas realizaciones, $-W-X-Y-Z$ es halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4} , nitro, nitroalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquiloalquilo, o heterocicloalquilalquilo.

10

En algunas realizaciones, $-W-X-Y-Z$ es halo, ciano, cianoalquilo o piridilo.

En algunas realizaciones, $-W'-X'-Y'-Z'$ es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, heteroarilo, arilo sustituido por halo, heteroarilo sustituido por halo.

15

En algunas realizaciones, $-W''-X''-Y''-Z''$ es halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4} , nitro, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{10-} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroariloalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

20

25 en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C_{1-8}), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cS(O)_2R^d$, (alquil C_{1-4})sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

30

35

En algunas realizaciones, $-W''-X''-Y''-Z''$ es halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4} , nitro, nitroalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo.

En algunas realizaciones, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}$, y R^{12} son cada uno H.

En algunas realizaciones, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11}$, y R^{12} son cada uno H.

En algunas realizaciones, $R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, y R^{12} son cada uno H.

En algunas realizaciones, $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, y R^{12} son cada uno H.

En algunas realizaciones, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, y R^{10} son cada uno H.

En algunas realizaciones, R^3 y R^4 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, R^5 y R^6 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, R^9 y R^{10} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo

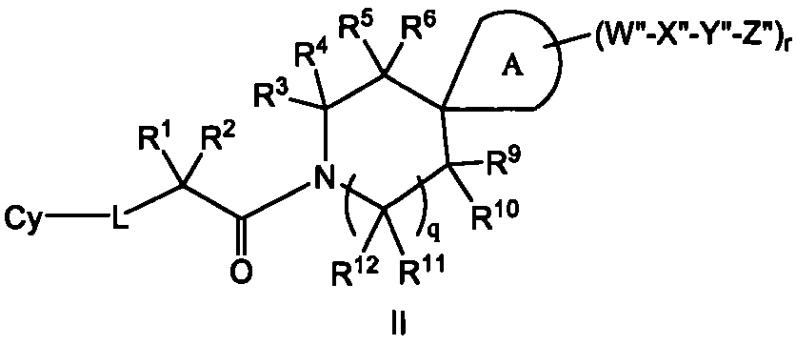
heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z''.

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, q es 1.

En algunas realizaciones, q es 0.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II:



15

en donde:

el anillo A es un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros; y r es 0, 1 o 2, y las variables restantes están definidas aquí anterioremente.

20

En algunas realizaciones, el anillo A es monocíclico, bicíclico, o tricíclico.

En algunas realizaciones, el anillo A es bicíclico o tricíclico.

25

En algunas realizaciones, el anillo A es bicíclico.

En algunas realizaciones, el anillo A tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos de carbono que forman el anillo.

30

En algunas realizaciones, el anillo A tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos de carbono que forman el anillo y al menos un heteroátomo que forma el anillo seleccionado de O, N y S.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son cada uno H.

5 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II y q es 1.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II y q es 0.

10

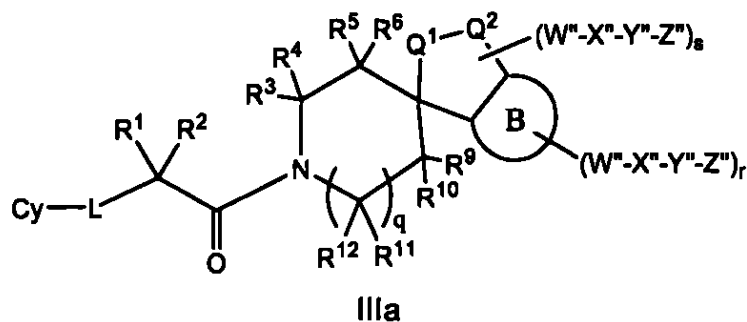
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II y r es 0.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II y r es 1.

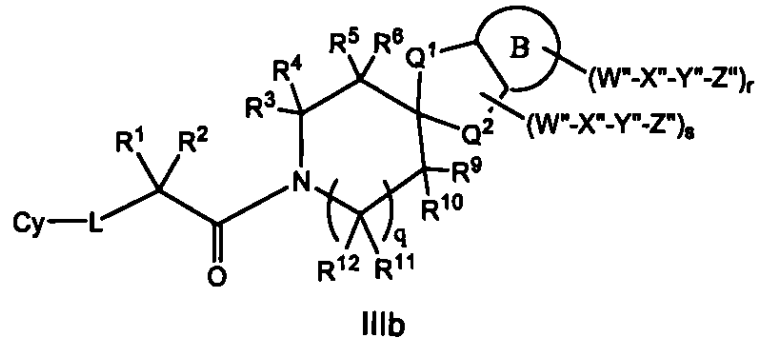
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II y r es 2.

20 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula II y $-W''-X''-Y''-Z''$ es halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4} , nitro, nitroalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxi alquilo C_{1-3} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o
25 heterocicloalquilalquilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb:



30



en donde:

5

el anillo B es un grupo arilo fusionado de 5 o 6 miembros o heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros;

10 Q^1 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

15 r es 0, 1 o 2;
 s es 0, 1 o 2; y

la suma de r y s es 0, 1 o 2; y las variables restantes están definidas aquí anteriormente.

20

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y Q^1 es O, S, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, o SO_2 en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH, o CH_2 en donde cada uno de dicho NH y CH_2 esta opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y uno de Q¹ y Q² es CH₂ y el otro es O, S, NH, o CH₂, en donde cada uno de dicho NH y CH₂ está opcionalmente sustituido por -W"-X"-Y"-Z".

5

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y uno de Q¹ y Q² es CO.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y el anillo B es fenilo o piridilo.

10

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y el anillo B es fenilo.

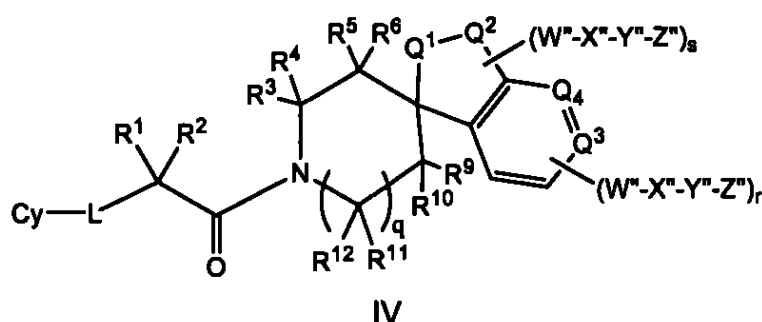
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y r es 0.

15

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IIIa o IIIb y s es 0 o 1.

20

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV:



25

en donde:

Q¹ es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

30

Q² es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente, CH o N;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2; y

5 la suma de r y s es 0, 1 o 2; y las variables remanentes están definidas aquí anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen Formula IV y Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está
10 opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, o SO_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

15

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

20

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y en donde uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dichos NH y CH_2 es opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

25

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y el otro de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en donde dicho CONH es opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

30

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y Q^3 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y Q^3 es N.

35

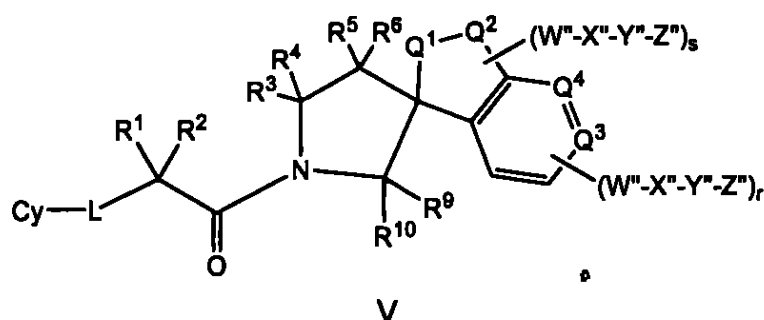
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y Q^4 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y Q^4 es N.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y r es 0 o 1.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula IV y s es 0 o 1.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V:



15

en donde:

Q^1 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

20

Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente, CH o N;

25

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2; y

la suma de r y s es 0, 1 o 2; y las variables restantes están definidas aquí anteriormente.

30

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, o SO_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

5

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

10

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

15

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en donde dicho CONH está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y Q^3 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

20

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y Q^3 es N.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y Q^4 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

25

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y Q^4 es N.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y r es 0 o 1.

30

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Formula V y s es 0 o 1.

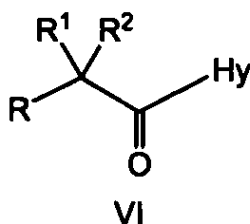
35

En algunas realizaciones, Q^1 y Q^2 se seleccionan para formar un espaciador de 1, 2, o 3 átomos. En realizaciones adicionales, Q^1 y Q^2 , cuando

están enlazados juntos, forman un grupo espaciador que tiene un enlace formador de anillo diferente de O-O o O-S.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de Formula

5 VI:



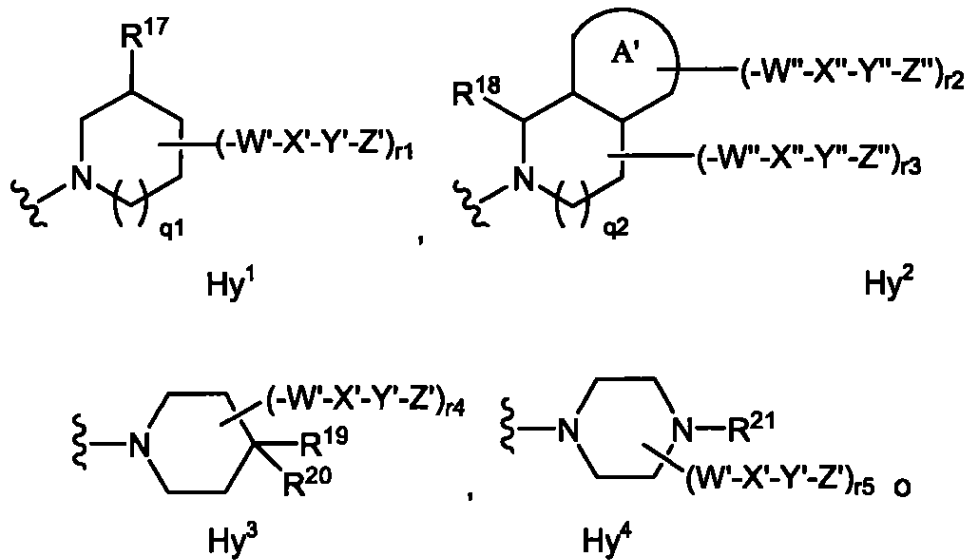
10 o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, en donde:

R es fenilo, Cy-S-, Cy-(CR¹³R¹⁴)_m-S- o Cy¹-(CR¹³R¹⁴)_m-, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

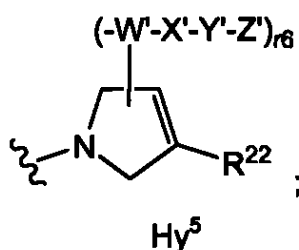
15 Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

Cy¹ es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

20 Hy es:



25



5 R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halo, $C(O)OR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

10 R^{13} y R^{14} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

R^{17} es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

15 R^{18} es H o $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{19} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

20 R^{20} es H o $-W'-X'-Y'-Z'$;
 R^{21} es H o $-W-X-Y-Z$;

25 R^{22} es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

el anillo A' es un grupo arilo fusionado de 5 o 6 miembros o heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, un grupo cicloalquilo fusionado de 3-14 miembros o un grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-14 miembros;

30 W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

35

- X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;
- Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;

- Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

- en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;
 en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;
 en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

- R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b y $R^{b'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

5

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

10 o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

15 R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

20 R^g y R^h son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^g y R^h junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

25

m es 1, 2, 3 o 4;

r_1 , r_2 , r_3 , r_4 y r_6 son cada uno, independientemente, 0, 1, 2 o 3;

r_5 es 1, 2, 3 o 4; y

q_1 y q_2 son cada uno, independientemente, 0, 1, o 2.

30

En algunas realizaciones de los compuestos que tienen la Formula VI de la presente invención, cuando el anillo A' es fenilo, entonces R^{18} es diferente de $COOR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

35 En algunas realizaciones de los compuestos que tienen la Formula VI de la presente invención, cuando R^{19} es fenilo, entonces R^{20} es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, o cicloalquilo; y

En algunas realizaciones de los compuestos que tienen la Formula VI de la presente invención, cuando R^{20} es OH, entonces R^{19} es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo.

5 En algunas realizaciones de los compuestos que tienen la Formula VI de la presente invención, R^{17} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$.

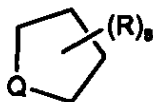
10 En varios sitios de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención están revelados en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada una y toda subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6} " está específicamente destinado para revelar individualmente metilo, etilo, alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , y alquilo C_6 .

15

Se apreciará además que ciertas características de la invención, que están, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proveerse en combinación en una sola realización. Inversamente, varias características de la invención que están, por brevedad, 20 descritas en el contexto de una sola realización, también pueden proveerse separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

El término "n miembros" en donde n es un entero, describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una mitad en donde el número de 25 átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, pipendinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

30 Para los compuestos de la invención en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una mitad diferente seleccionada del grupo de Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe que una estructura tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar mitades diferentes seleccionadas del grupo de Markush definido para R. En otro ejemplo, 35 cuando un sustituyente opcionalmente multiple está designado en la forma:



entonces se entiende que el sustituyente R puede aparecer s número de veces en el anillo, y R puede ser una mitad diferente en cada ocurrencia.

- 5 Adicionalmente, en el ejemplo anterior, si se define que la variable Q incluye hidrógenos, tal como cuando se dice que Q es CH₂, NH, etc., cualquier sustituyente flotante tal como R en el ejemplo anterior, puede reemplazar un hidrógeno de la variable Q así como un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo

10

Además se pretende que los compuestos de la invención sean stables. Como se usa aquí "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz.

15

- Como se usa aquí, el término "alquilo" pretende referirse a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (e.g., n-propilo e isopropilo), butilo (e.g., n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (e.g., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. El término "alquilenilo" se refiere a un grupo enlazante alkilo divalente.

25

Como se usa aquí, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluye etenilo, propenilo, y similares. El término "alquenilenilo" se refiere a un grupo enlazante alquenilo divalente.

30

Como se usa aquí, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples. Grupos alquinilo ejemplo incluyen etinilo, propinilo, y similares. El término "alquinilenilo" se refiere a un grupo enlazante alquinilo divalente.

35

Como se usa aquí, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Grupos haloalquilo ejemplo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , y similares.

5 Como se usa aquí, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones, grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

10

Como se usa aquí, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alqueno, y alquino ciclizados. Grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) así como sistemas de anillo espiro. Los
 15 átomos de carbono que forman anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. Grupos cicloalquilo ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcamfano, adamantilo, y similares. También se incluyen en la
 20 definición de cicloalquilo las mitades que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e., que tienen un enlace en común) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de pentano, penteno, hexano, y similares.

Como se usa aquí, grupos "heteroarilo" se refieren a un heterociclo
 25 aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el
 30 grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a
 35 aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclizados en donde uno o más de los átomos de carbono formadores de anillo es reemplazado por un heteroátomo tal como un átomo de O, N, o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser mono o policíclicos (e.g., que tienen 2, 3, 4 o más anillos fusionados o que tienen un sistema espiro de 2 anillos, 3 anillos, 4 anillos (e.g., que tienen 8 a 20 átomos formadores de anillo)). Grupos "heterocicloalquilo" ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos formadores de anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo las mitades que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e., que tienen un enlace en común) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo derivados ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo de heterociclos tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tienen 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces triples.

Como se usa aquí, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos alcoxi ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (e.g., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

Como se usa aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un grupo haloalcoxi ejemplo es OCF_3 .

Como se usa aquí, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

5 Como se usa aquí, "amino" se refiere a NH_2 .

Como se usa aquí, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.

10 Como se usa aquí, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.

Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (e.g., que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están incluidos a menos que se indique de otra forma. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles $\text{C}=\text{N}$, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos Cis y trans de los compuestos de la presente invención están descritos y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

15
20
25

La resolución de mezclas racémicas de los compuestos se puede realizar por cualquier número de métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido formador de sal, ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen las formas

30
35

estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (e.g., formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

5 La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (e.g., dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del solvente de elución puede ser determinada por el versado en la técnica.

10 Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol.

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

20 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosis que están dentro del alcance del juicio médico sano, adecuado para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí. Como se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos revelados, en donde el compuesto base es modificado convirtiendo una mitad
30 de ácido o base existente a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o de álcali de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales
35 no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto base que contiene una mitad

básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales está incorporado aquí en su totalidad.

10

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos descritos aquí. Como se usa aquí, "profármacos" se refieren a cualquier vehículo enlazado covalentemente que liberan el fármaco activo base cuando son administrados a un sujeto mamífero. Los profármacos se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de forma que las modificaciones son clivadas, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, a los compuestos base. Los profármacos incluyen compuestos en donde los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo están enlazados a cualquier grupo que, cuando es administrado a un sujeto mamífero, se cliva para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y uso de profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados aquí para referencia en su totalidad.

30

Síntesis

Los compuestos novedosos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas conocidas por el experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados usando los métodos como se describen aquí más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de estos según lo aprecian los expertos en la técnica.

35

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se declare de otra forma. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el solvente usado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Los procesos descritos aquí pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede ser monitoreada por medios espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (e.g., ^1H o ^{13}C) espectroscopia de infrarrojo, espectrofotometría (e.g., UV-visible), o espectrometría masa, o mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de los compuestos puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores adecuados pueden ser fácilmente determinada por el experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que está incorporada aquí para referencia en su totalidad.

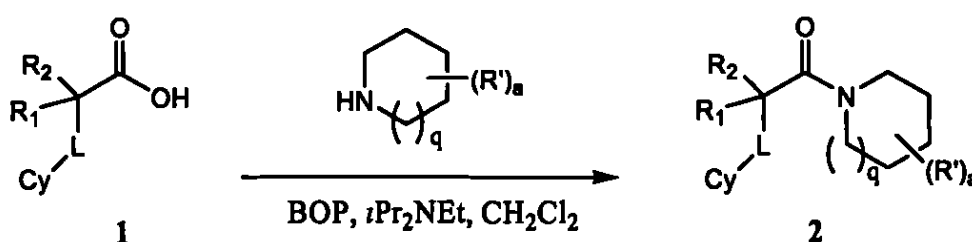
Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por el experto en la técnica de síntesis orgánica. Solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas a las cuales las reacciones se realizan, i.e., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede realizarse en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, se pueden seleccionar solventes adecuados para un paso de reacción particular.

Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, usando las rutas y técnicas de reacción descritas a continuación.

Una serie de carboxamidas de formula 2 se preparan mediante el método indicado en el Esquema 1. Los ácidos carboxílicos 1 pueden ser acoplados a una amina cíclica (e.g., piperidina, pirrolidina, etc. en donde a es e.g., 0 a 10 y R' representa cualquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, o R¹²) usando un reactivo de acoplamiento tal como BOP para dar los productos 2 deseados.

10

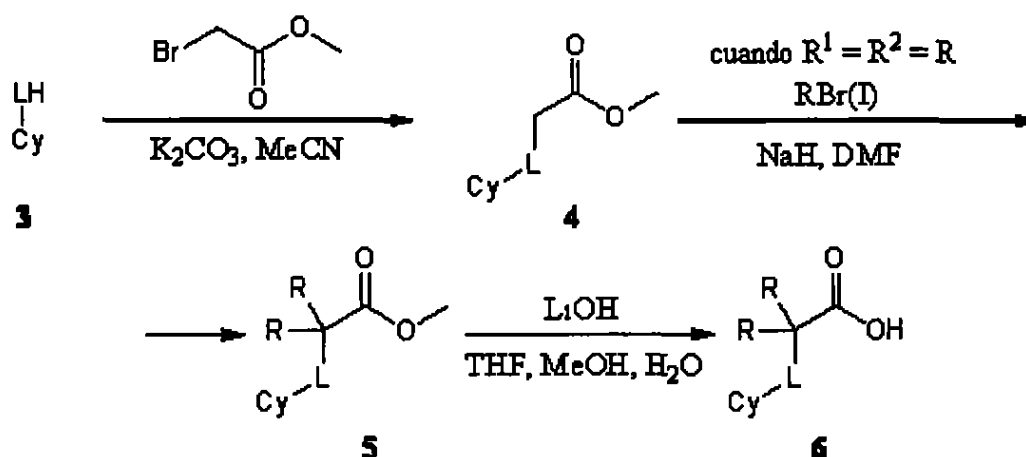
Esquema 1



Una serie de ácidos carboxílicos de formula 6 (en donde L puede ser S, O, etc) se puede preparar de acuerdo con el método indicado en el Esquema 2. La reacción del tiol o alcohol apropiado 3 con bromoacetato de metilo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o sodio, trietilamina o hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano provee tioéteres o ésteres 4. El tratamiento de 4 con exceso de un bromuro o yoduro de alquilo en la presencia de hidruro de sodio y DMF o LDA y THF o cualquier combinación de base/solvente adecuada provee metil ésteres 5, que a la hidrólisis básica producen los ácidos carboxílicos deseados 6.

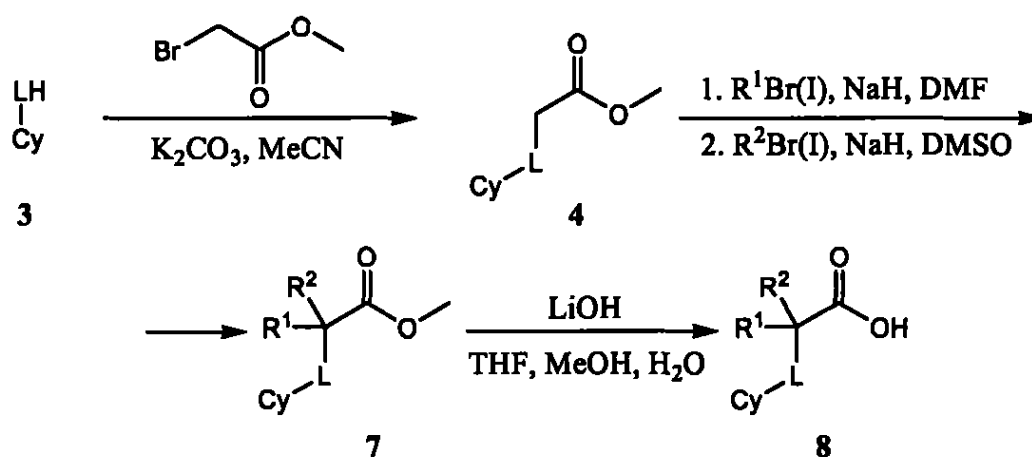
25

Esquema 2



- Cuando R^1 es diferente de R^2 , los pasos de alquilación pueden tener lugar secuencialmente como se muestra en el Esquema 3. La alquilación de éteres o tioéteres 4 con un equivalente del bromuro o yoduro apropiado $R^1Br(I)$ en la presencia de NaH o LDA o LiHMDS en DMF o THF, seguido por una segunda alquilación con $R^2Br(I)$ en la presencia de NaH y DMSO provee metil ésteres 7, que a la hidrólisis básica produce los ácidos carboxílicos deseados 8.

Esquema 3



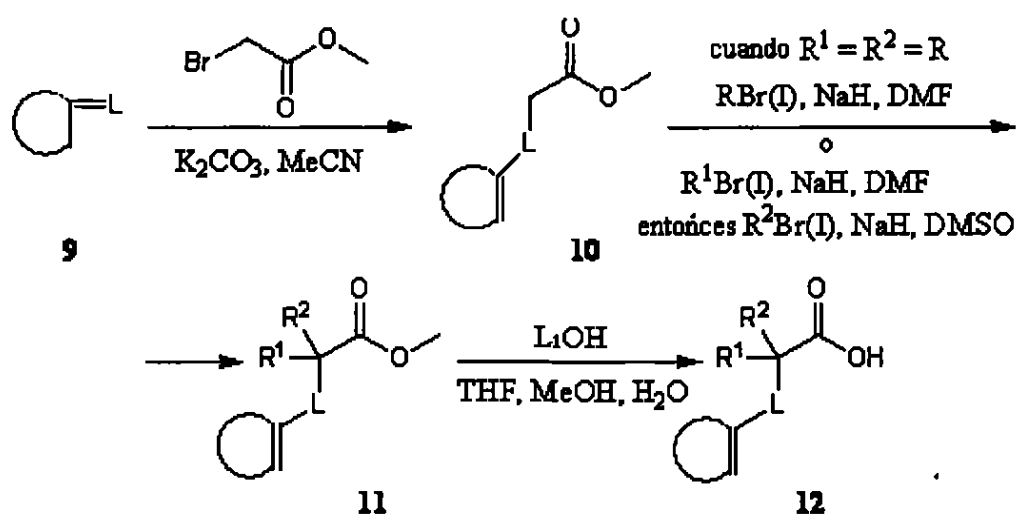
10

Alternativamente, partiendo de la cetona o tiocetona cíclica apropiada (aromática o heteroaromática) 9 y siguiendo el Esquema 4, se puede preparar una serie de ácidos carboxílicos de fórmula 12.

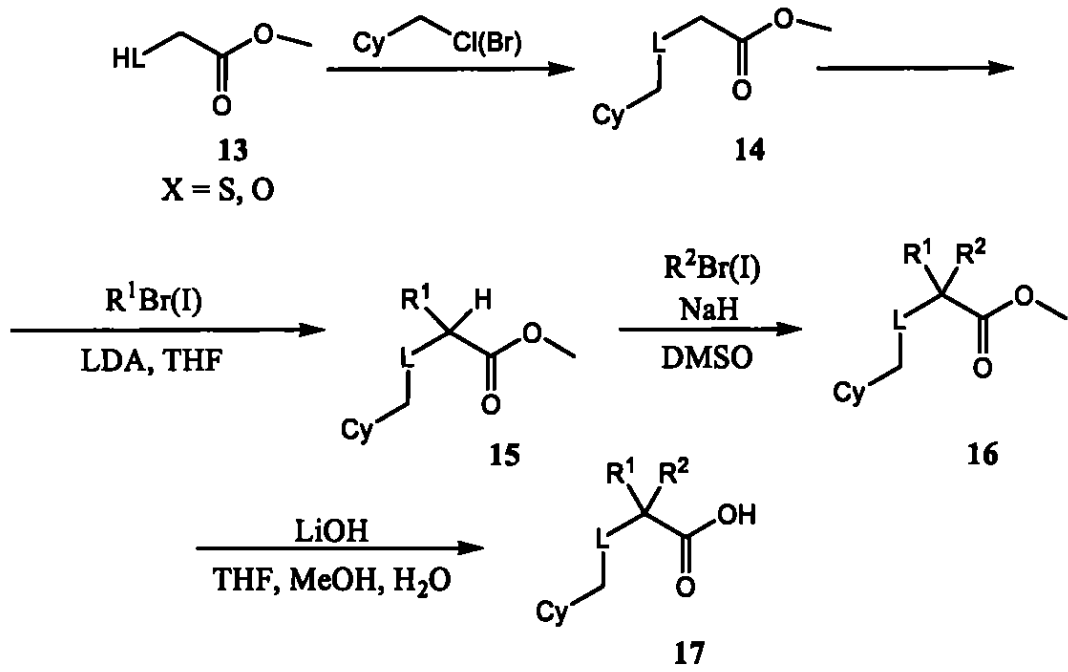
15

Esquema 4

174

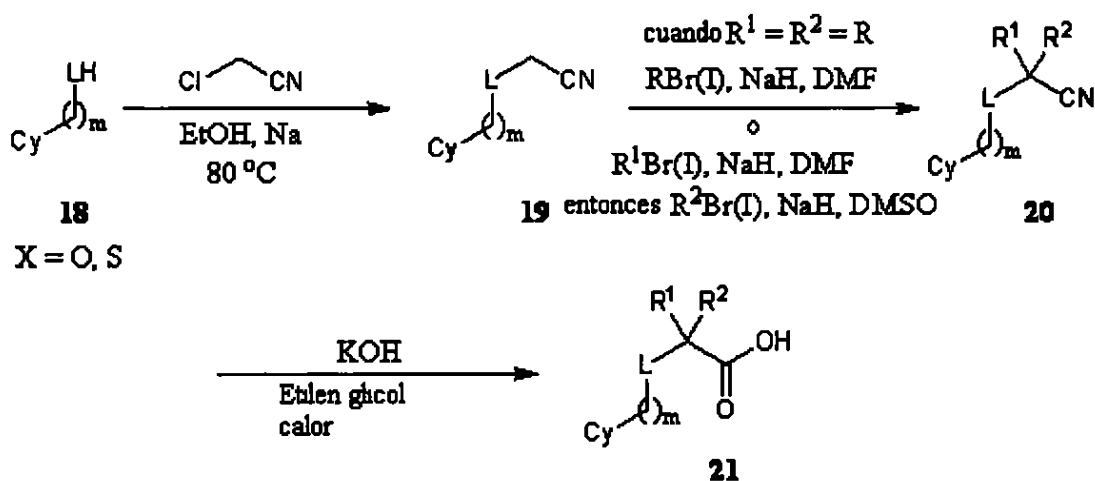


- Una serie de ácidos carboxílicos de formula 17, en donde L = O, S, etc., se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 5. La O- o S-
- 5 alquilación de los compuestos 13 con un cloruro o bromuro adecuado provee metil ésteres 14. La alquilación de 7 con el bromuro o yoduro de alquilo apropiado en la presencia de LDA produce metil ésteres 15, que pueden someterse a una segunda alquilación con otro bromuro o yoduro de alquilo en la presencia de NaH en DMSO para dar los ésteres correspondientes 16.
- 10 Finalmente, la hidrólisis básica produce los ácidos carboxílicos deseados 17.



Alternativamente, una serie de ácidos carboxílicos de formula **21** (donde $L = O, S$, etc., y $m = 1$ o 2), se puede preparar de acuerdo con el Esquema 6. La reacción del alcohol o tiol apropiado **18** con cloroacetnitrilo en la presencia de etóxido de sodio bajo condiciones de reflujo provee los nitrilos **19**. La(s) alquilación(es) de **19** en la forma estándar como se describe en el Esquema 6 provee los nitrilos **20**, que, a la hidrólisis básica, proveen los ácidos carboxílicos deseados **21**.

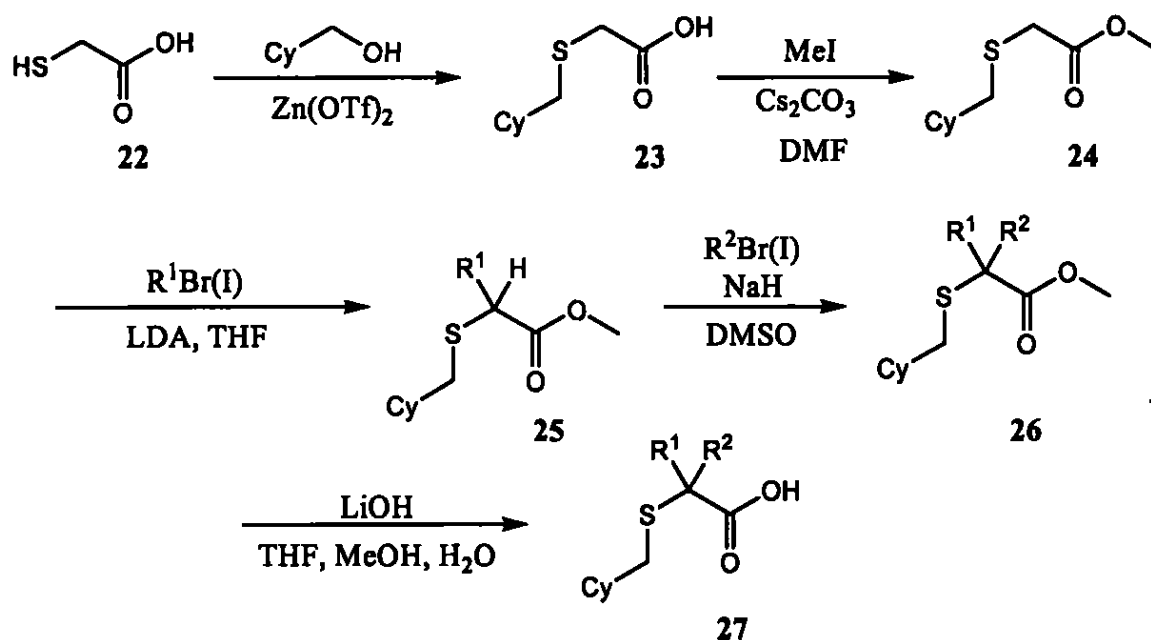
Esquema 6



Alternativamente, (tal como cuando Cy es heteroarilo) los ácidos carboxílicos **27** se pueden preparar mediante la reacción del alcohol apropiado con ácido tioglicólico **22** en la presencia de un ácido de Lewis tal como trifluorometanosulfonato de zinc, bajo condiciones de reflujo. Entonces **23** puede ser procesado a los ácidos carboxílicos deseados **27** en la manera estándar como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7

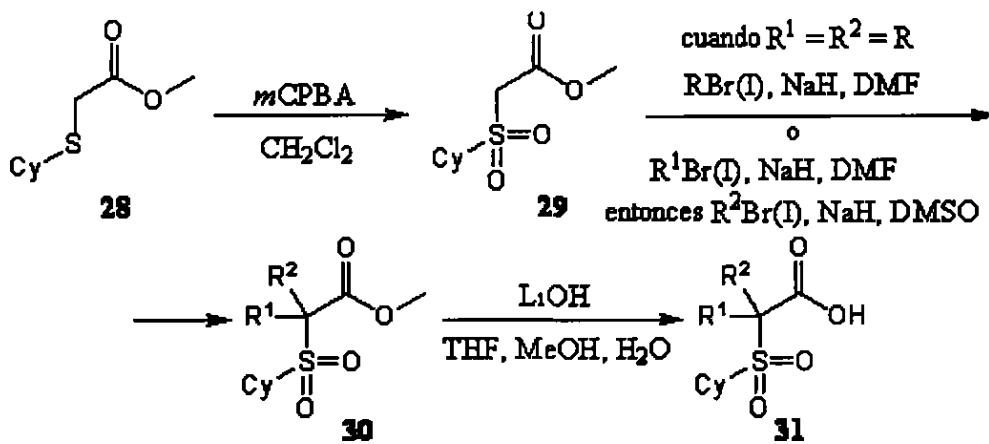
10



El tioéter **28** puede ser oxidado a la sulfona correspondiente **29** con ácido 3-cloroperoxibenzóico. Siguiendo el Esquema 8, como se describió previamente, se puede preparar una serie de ácidos carboxílicos de fórmula **31**. La misma secuencia (conversión del tioéter a una sulfona) se puede emplear en cualquiera de los Esquemas ya descritos.

15

Esquema 8



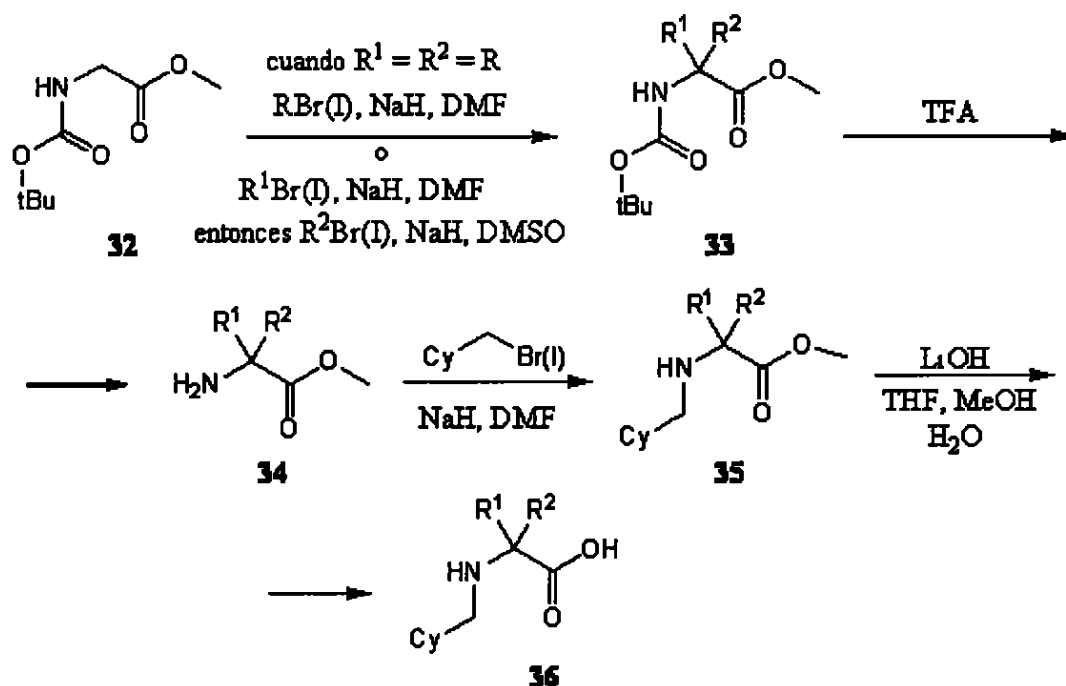
5

Una serie de ácidos carboxílicos de formula **36** se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 9. El metil ester de *N*-Boc glicina, **32**, puede someterse a alquilación $\text{C}\alpha$ de la manera estándar para dar los compuestos **33**. Siguiendo la remoción del grupo Boc con TFA y la *N*-alquilación con el bromuro o yoduro de alquilo apropiado conduce a la formación de metil ésteres **35**, que a la hidrólisis básica proveen los ácidos carboxílicos deseados **36**.

15

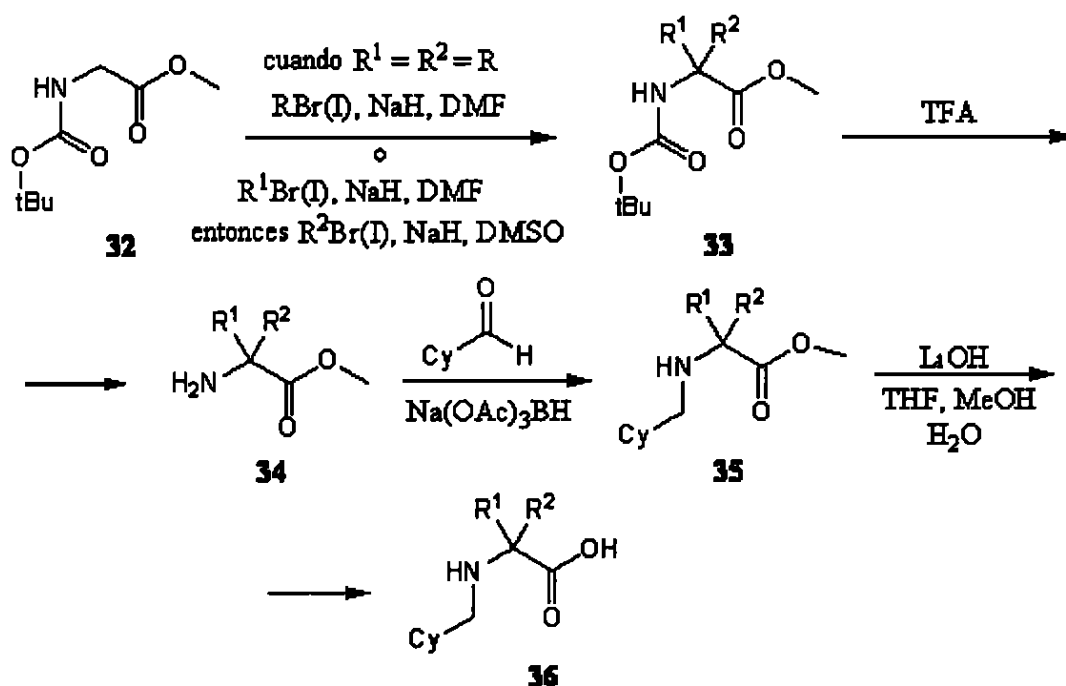
20

Esquema 9



Alternativamente, la misma serie de ácidos carboxílicos de formula **36** se pueden preparar de una manera similar como se describió anteriormente, empleando una aminación reductiva después de la remoción del grupo Boc, de acuerdo con el Esquema 10.

Esquema 10

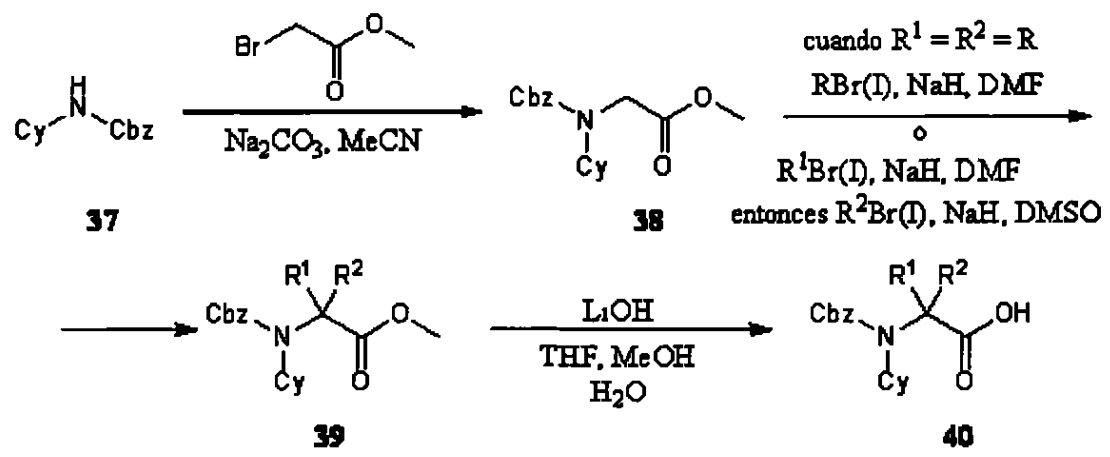


Una serie de ácidos carboxílicos de formula **40** se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 11. La reacción de la amina protegida con Cbz **37** con 2-bromo macetato de etilo provee metil ésteres **38**.

La(s) alquilación(es) en la manera estándar como se muestra a continuación provee metil ésteres **39**. Luego, la hidrólisis básica produce los ácidos carboxílicos deseados **40**. El grupo Cbz puede ser removido bajo condiciones de hidrogenólisis en la etapa apropiada.

5

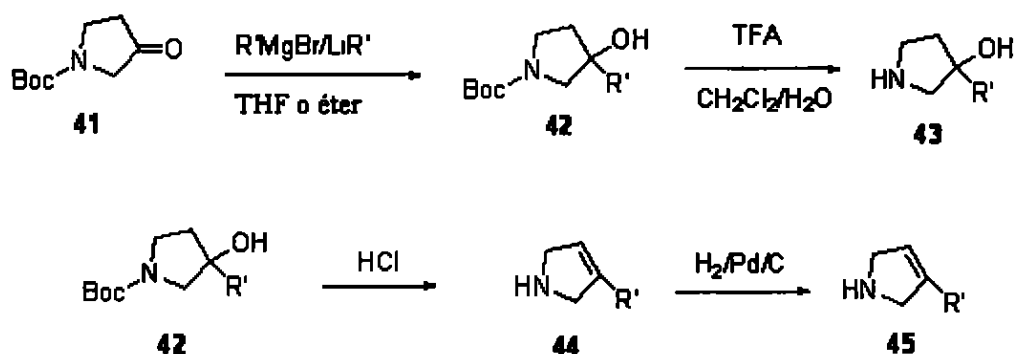
Esquema 11



Una serie de pirrolidina 3-sustituida **43** y **45** se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 12 (en donde R' es, e.g., -W'-X'-Y'-Z'). El compuesto **41** puede ser tratado con un organolitio o un reactivo de Grinard para dar alcohol **42**. El grupo protector Boc de **42** puede ser removido mediante el tratamiento con TFA para dar pirrolidina 3-sustituida **43**. Alternativamente, **42** puede ser tratado con HCl para dar el alqueno **44**, seguido por hidrogenación para dar pirrolidina 3-sustituida **45**.

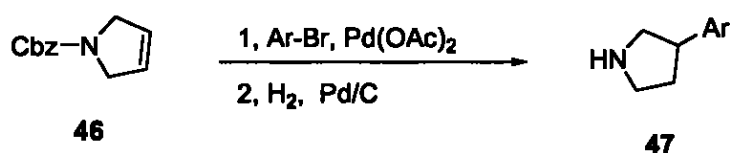
20

Esquema 12



Una serie de pirrolidinas 3-sustituidas 47 se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 13 (en donde Ar es una mitad aromática). Una secuencia de una reacción de acoplamiento catalizada con Pd del alqueno 46 con bromuros de arilo o bromuros de heteroarilo, seguida por la hidrogenación provee las pirrolidinas 3-sustituidas deseadas 47.

Esquema 13



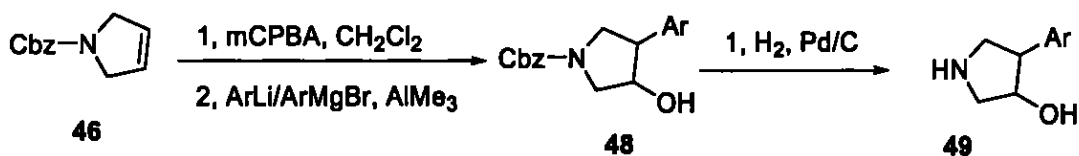
10

Una serie de pirrolidinas 3-hidroxil-4-sustituidas 49 se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 14 (en donde Ar es una mitad aromática). El alqueno 46 puede reaccionar con *m*CPBA para dar el epóxido correspondiente, que al tratamiento con un organolitio o reactivo de Grignard en la presencia de $\text{Al}(\text{Me})_3$ u otro ácido de Lewis produce los alcoholes 48. Finalmente, la hidrogenólisis provee las aminas deseadas 49.

20

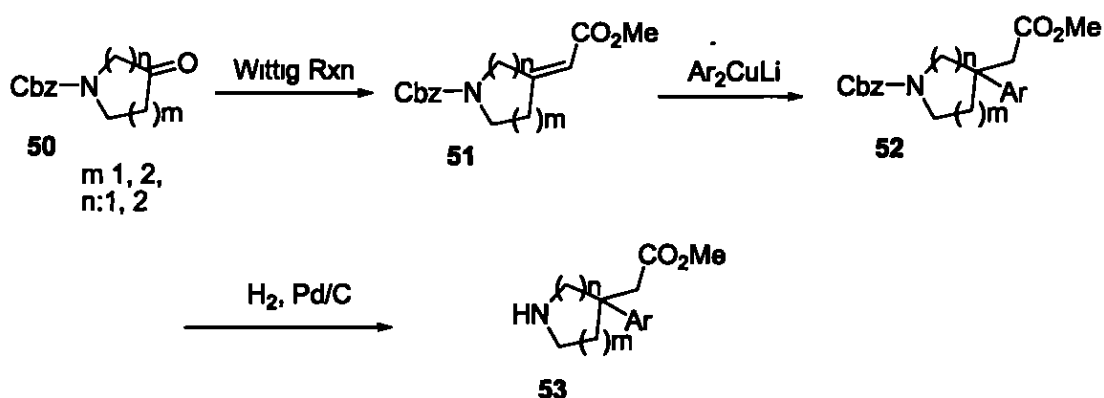
Esquema 14

722



Una serie de pirrolidinas o piperidinas 3,3-disustituidas **53** se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 15 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo; n es 1 o 2 y m es 1 o 2). La cetona **50** puede ser tratada con el reactivo de Wittig apropiado para dar el compuesto olefínico **51**. La reacción de **51** con un organocuprato Ar₂CuLi provee los productos de adición 1,4 correspondientes **52**. El grupo protector Cbz de **52** puede ser clivado mediante hidrogenación para dar las pirrolidinas 3,3-disustituidas o piperidinas 3,3-disustituidas **53**.

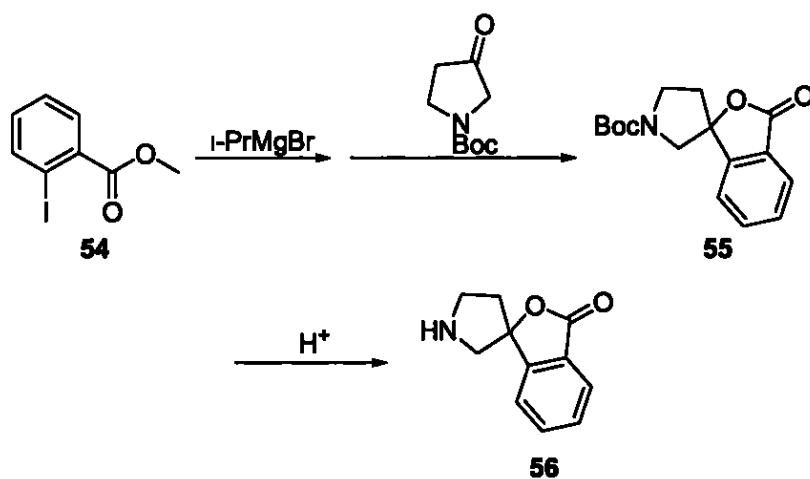
Esquema 15



La pirrolidina **56** también se puede preparar de acuerdo con el Esquema 16. El intermacion de metal halógeno entre el yoduro de arilo **54** y bromuro de isopropilmagnesio seguido por la reacción con N-Boc-3-oxo-pirrolidina provee lactona espiral **55** que al clivado ácido del grupo Boc produce la pirrolidina deseada **56**.

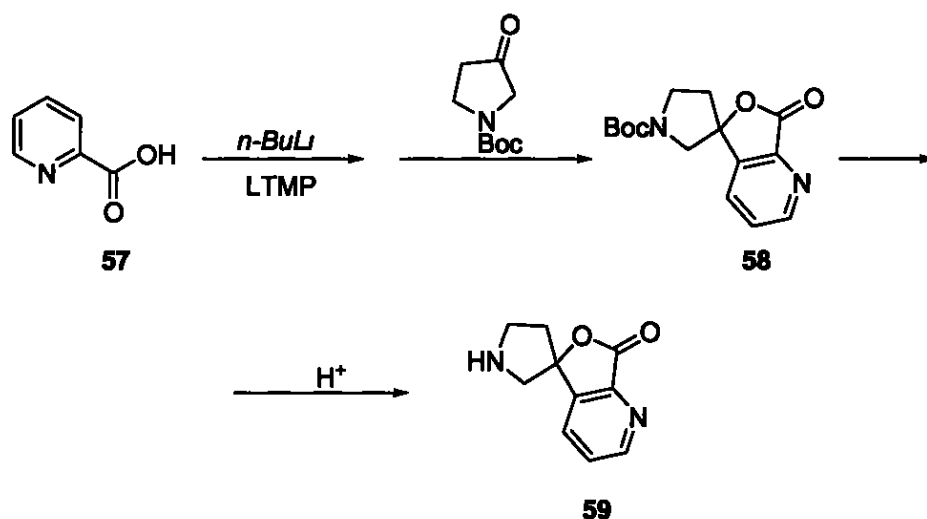
Esquema 16

723

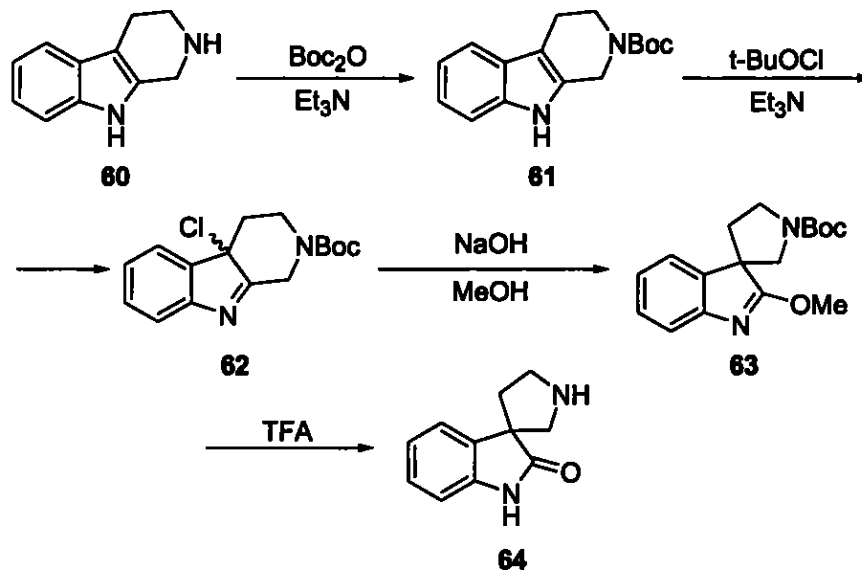


Alternativamente, la pirrolidina **59** se puede preparar de acuerdo con el Esquema 17. la litación *Orto* del ácido carboxílico **57**, seguida por la reacción del organolitio resultante con *N*-Boc-3-oxo-pirrolidina produce lactona espiral **58**,
 5 que al clivado ácido del grupo Boc provee la pirrolidina deseada **59**.

Esquema 17



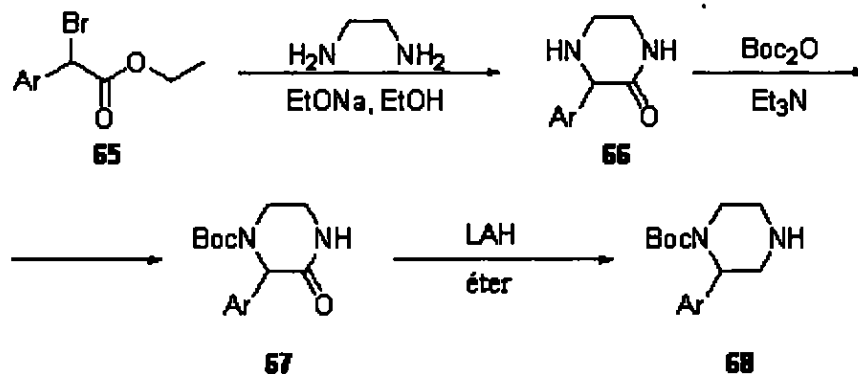
La pirrolidina **64** se puede preparar de acuerdo con el método indicado
 10 en el Esquema 18.



Las *N*-Boc-2-aryl-piperazinas de formula **68** se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 19 (en donde Ar es una mitad aromática). Los ésteres α -Bromo **65** reaccionan con etilendiamina en la presencia de EtONa para dar 2-aryl-3-oxo-piperazinas **66**. La protección con Boc₂O seguida por reducción LAH produce las 2-aryl-piperazinas monoprotegidas deseadas **68**.

Esquema 19

10



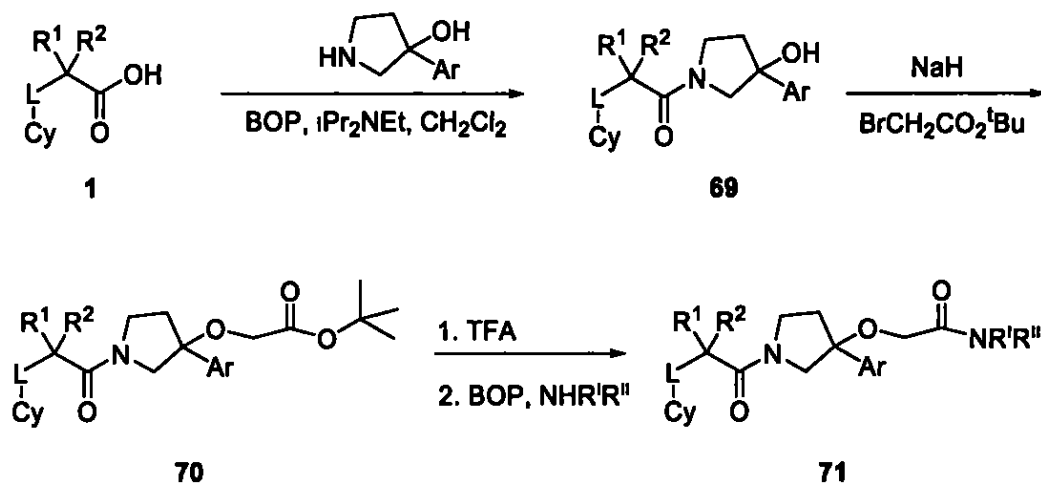
15

Una serie de compuestos **71** se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 20 (en donde R' y R'' son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, etc.). Los ácidos carboxílicos **1** se pueden acoplar con una amina tal como la pirrolidina mostrada usando BOP o cualquier otro reactivo de acoplamiento para dar **69**. El grupo hidroxilo de **69** puede ser alquilado con 2-bromoacetato para dar los compuestos **70**. La hidrólisis del *t*-butil éster con TFA, seguida por la reacción

de acoplamiento estándar con una variedad de aminas produce los compuestos 71.

Esquema 20

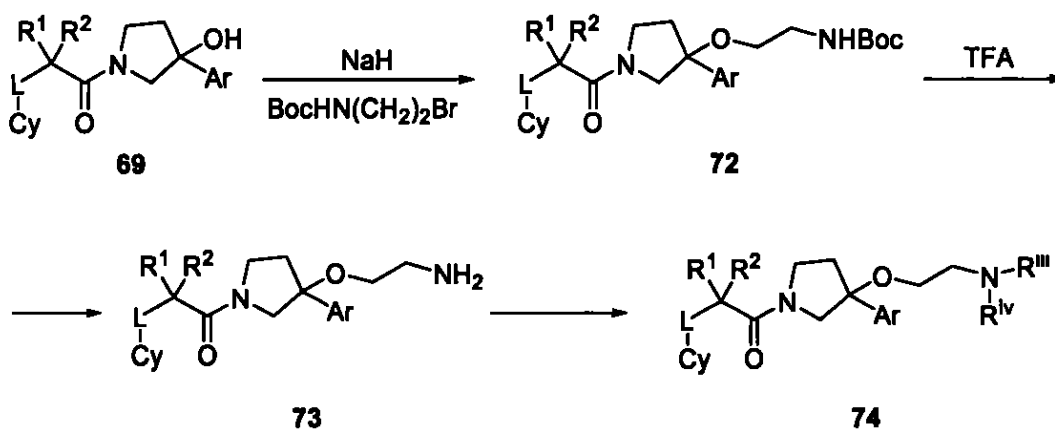
5



De acuerdo con el Esquema 21 (en donde Ar es una mitad aromática), el grupo hidroxilo del compuesto 69 puede ser alquilado con bromuro de 2-amino etilo N-Boc-prottegido para dar los compuestos 72. El grupo N-Boc de 72 puede ser removido por el TFA. El grupo amino libre resultante de los compuestos 73 puede ser convertido en una variedad de análogos de formula 74 por métodos de rutina.

15

Esquema 21



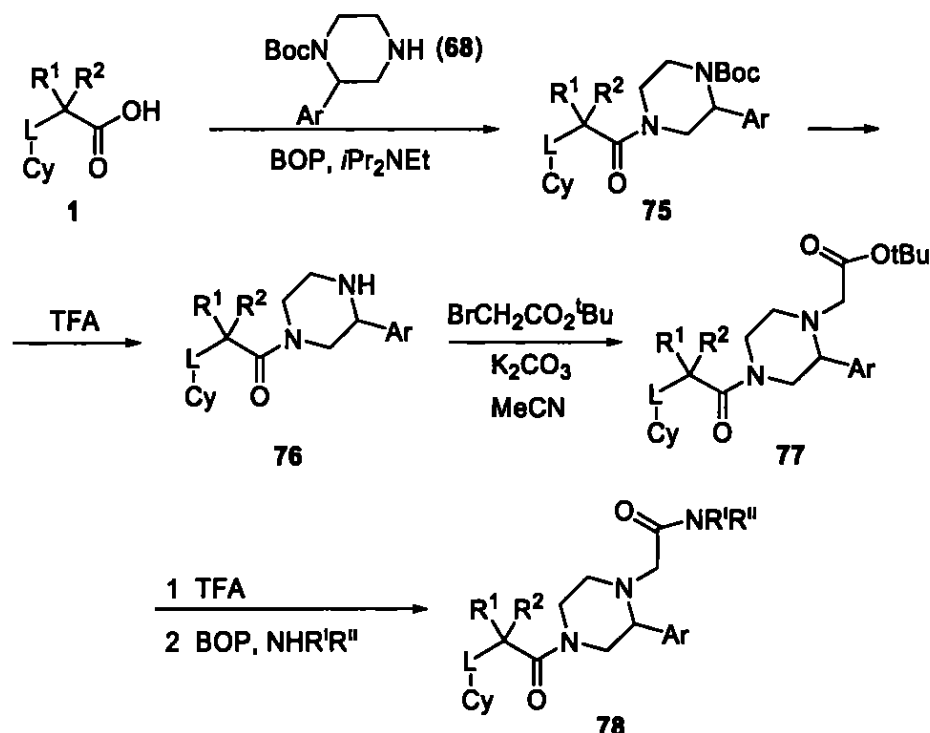
20

Una serie de compuestos 78 se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 22 en donde Ar puede ser una mitad aromática, alquilo o similares, R' y R'' son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, etc.; R''' y R^{iv} son, e.g., H, alquilo, carbociclo, heterociclo,

alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, etc). Los ácidos carboxílicos **1** pueden acoplarse con 2-arilpiperazina **68** usando BOP o cualquier otro reactivo de acoplamiento para dar **75**. Después de la remoción del grupo Boc, **76** puede ser alquilado con 2-bromoacetato para dar los compuestos **77**. La hidrólisis del *t*-butil éster con TFA, seguida por la reacción de acoplamiento estándar con una variedad de aminas, puede producir los compuestos **78**.

Esquema 22

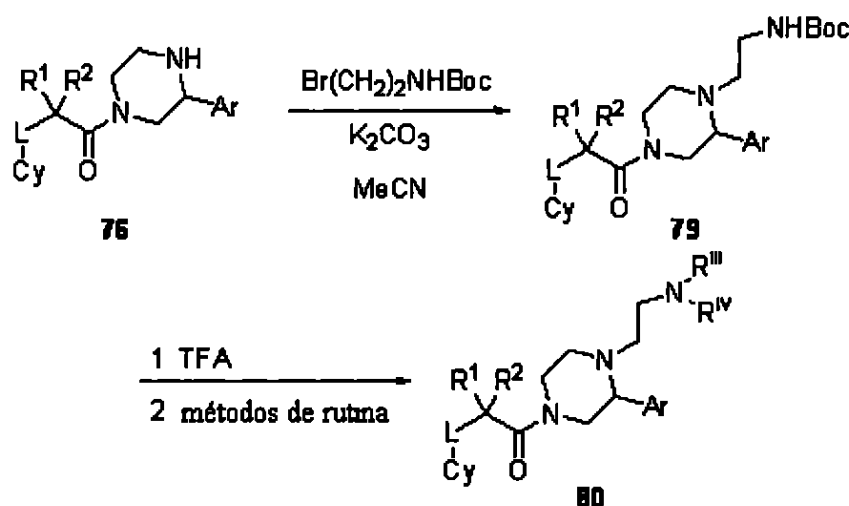
10



De acuerdo con el método indicado en el Esquema 23 (R''' y R''' son, e.g., H, alquilo, carbociclo, heterociclo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, etc), **76** puede ser alquilado con bromuro de 2-amino etilo *N*-Boc-protegido para dar los compuestos **79**. El grupo *N*-Boc de **79** puede ser removido con TFA. El grupo amino libre resultante de los compuestos **79** puede ser convertido en una variedad de análogos de fórmula **80** mediante métodos de rutina.

20

Esquema 23



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de 11 β HSD1 y/o MR. El término "modular" se refiere a una habilidad de aumentar o disminuir la actividad de una enzima o receptor. En consecuencia, los compuestos de la invención se pueden usar en los métodos para modular 11 β HSD1 y/o MR contactando la enzima o receptor con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas aquí. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de 11 β HSD1 y/o MR. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de 11 β HSD1 y/o MR en un individuo en necesidad de modulación de la enzima o receptor mediante la administración de una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

15

La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula, o inhibir la producción de cortisol en una célula, en donde la conversión a o producción de cortisol está mediada, al menos en parte, por la actividad de 11 β HSD1. Los métodos para medir las velocidades de conversión de cortisona a cortisol y vice versa, así como los métodos para medir los niveles de cortisona y cortisol en las células, son rutina en la técnica.

20

La presente invención provee además métodos para aumentar la sensibilidad a la insulina de una célula contactando la célula con un compuesto de la invención. Los métodos para medir la sensibilidad a la insulina son rutina en la técnica.

25

La presente invención provee además métodos para tratar una enfermedad asociada con la actividad o expresión, incluyendo actividad anormal o sobreexpresión, de 11 β HSD1 y/o MR en un individuo (e.g., paciente) mediante la administración al individuo en necesidad de tal tratamiento, de una

5 cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Enfermedades ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directamente o indirectamente relacionada con la expresión o actividad de la enzima o el receptor. Una enfermedad asociada con 11 β HSD1 también puede

10 incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede ser prevenida, mejorada, o curada por la modulación de la actividad de la enzima.

Ejemplos de enfermedades asociadas con 11 β HSD1 incluyen obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia,

15 hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis, e inflamación. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con 11 β HSD1 incluyen síndrome metabólico, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

20

La presente invención provee además métodos para modular la actividad de MR contactando el MR con un compuesto de la invención, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o composición del mismo. En algunas realizaciones, la modulación puede ser inhibición. En realizaciones

25 adicionales se proveen métodos para inhibir el enlace de aldosterona al MR (opcionalmente en una célula). Los métodos para medir la actividad de MR y la inhibición del enlace de aldosterona son de rutina en la técnica

La presente invención provee además métodos para el tratamiento de

30 una enfermedad asociada con la actividad o expresión del MR. Ejemplos de enfermedades asociadas con la actividad o expresión del MR incluyen, pero no se limitan a hipertensión, así como patologías cardiovasculares, renales, e inflamatorias tales como falla cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular

35 periférica, daño de pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteínaemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aquellas asociadas con la diabetes

tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome metabólico de obesidad, resistencia a la insulina y daño general de órgano objetivo relacionado con aldosterona.

Como se usa aquí, el término "célula" se refiere a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* cell puede ser una célula en un cultivo de célula. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, la célula es un adiposito, una célula pancreática, un hepatocito, neurona, o célula que comprende el ojo.

Como se usa aquí, el término "contactando" se refiere a juntar mitades indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "contactando" la enzima 11 β HSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene 11 β HSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima 11 β HSD1.

Como se usa aquí, el término "individuo" o "paciente," usado intercambiablemente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente humanos.

Como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal que es buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye una o más de las siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero no experimenta o muestra aún la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes son prevenir el síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de adrógeno

(hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS);

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (i.e., detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) tal como inhibir el desarrollo del síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), estabilizando la carga viral en el caso de una infección viral; y

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (i.e., revirtiendo la patología y/o sintomatología) tal como disminuyendo la severidad del síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógeno (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), o disminuyendo la carga viral en el caso de una infección viral.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosis

Cuando se emplean como farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden ser administradas por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a membranas mucosas incluyendo liberación intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (e.g., mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la liberación ocular pueden incluir la administración tópica (gotas de ojos), inyección subconjuntiva, periocular o intravítrea o introducción mediante un catéter de balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntivo. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea,

intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, e.g., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración

5 tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, en polvo o bases oleosas, espesantes y similares.

10 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo es típicamente mezclado con un excipiente, diluido por un excipiente o encerrado

15 dentro del vehículo en la forma de, por ejemplo, una cápsula, sachet, papel, u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, trociscos, sachets, cachets, elixires, suspensiones,

20 emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos empacados estériles.

25 Al preparar una formulación, el compuesto activo puede ser molido para dar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido a un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ser ajustado

30 mediante molienda para dar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, e.g. aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos,

35 tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y

de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes endulzantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas con el fin de proveer liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al

5 paciente usando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden ser formuladas en una forma de dosis unitaria, cada dosis contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más usualmente aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del

10 ingrediente activo. El término "formas de dosis unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

15

El compuesto activo puede ser efectivo sobre un amplio rango de dosis y es generalmente administrado en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada sera usualmente determinada por un medico, de acuerdo con las circunstancias

20 relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente

25 activo principal es mezclado con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo está típicamente disperso uniformemente totalmente en la composición de manera

30 que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida es entonces subdividida en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen de, por ejemplo, 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

35

Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertas o compuestas de otra forma para proveer una forma de dosis que produzca la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede

comprender un componente de dosis interna y de dosis externa, estando el último en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase
5 intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, cetil alcohol, y acetato de celulosa.

10 Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser incorporadas para administración oralmente o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente
saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí,
15 aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables,
20 o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió supra. En algunas realizaciones, las composiciones son administradas por la ruta oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes.
25 Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una tienda de máscara facial, o máquina de respiración de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión, o polvo pueden ser administradas oralmente o nasalmente desde dispositivos que liberan la formulación de una
30 manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera
35 de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden ser administradas a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas

dependerán de la condición de enfermedad que es tratada así como por el juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

5 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden ser esterilizadas mediante técnicas de esterilización, o pueden ser filtradas estériles. Las soluciones acuosas pueden ser empacadas para uso como están, o liofilizadas, la preparación liofilizada es combinada con
10 un vehículo acuoso antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferido de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores producirá la formación de sales farmacéuticas.

15

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico tratante. La proporción o concentración de
20 un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores incluyendo la dosis, características químicas (e.g., hidrofobicidad), y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%
25 p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el rango de dosis es de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Probablemente la dosis dependerá de variables tales como el tipo y
30 grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su ruta de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos de animales.

35

Los compuestos de la invención también pueden ser formulados en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir

cualquier agente farmacéutico tales como agentes anti-virales, anticuerpos, inmuno supresores, agentes anti-inflamatorios y similares.

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

5

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos radio-marcados de la invención que serían útiles no solo en la radio-representación sino que también en ensayos, *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima en muestras de tejido, incluyendo humano, y para
10 identificar ligandos mediante la inhibición del enlace de un compuesto radio-marcado. En consecuencia, la presente invención incluye ensayos de enzima que contienen tales compuestos radio-marcados.

La presente invención incluye además compuestos marcados
15 isotópicamente de la invención. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa encontrado típicamente en la naturaleza (i.e., que se encuentra naturalmente).
20 Radionúclidos adecuados que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que está incorporado en los compuestos radio-marcados presentes
25 dependerá de la aplicación específica del compuesto radio-marcado. Por ejemplo, para el marcado del receptor *in vitro* y los ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de radio-representación ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente más útiles.

30

Se entenderá que un compuesto "radio-marcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que tiene incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

35

Los métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto radio-marcado de la invención se puede usar en un ensayo de selección para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto Nuevo sintetizado o identificado (i.e., compuesto de prueba) puede ser evaluado para su habilidad de reducir el enlace del compuesto radio-marcado de la invención a la enzima. En consecuencia, la habilidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radio-marcado para enlace a la enzima se correlaciona directamente con su afinidad de enlace.

10

Kits

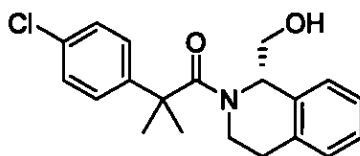
La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades, o trastornos asociados con 11 β HSD1, obesidad, diabetes y otras enfermedades referidas aquí, que incluyen uno o más contenedores que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los diferentes componentes de kit farmacéutico, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente obvio para los expertos en la técnica. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea insertos o como etiquetas, indicando las cantidades de los componentes a ser administrados, indicaciones para administración, y/o indicaciones para mezclar los componentes.

La invención se describirá en mayor detalle a manera de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o modificados para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de la sección de ejemplos son inhibidores o antagonistas de 11 β HSD1 o MR de acuerdo con uno o más de los ensayos proporcionados aquí.

35

EJEMPLOS

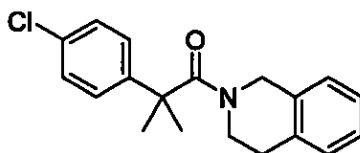
Ejemplo 1



5 **{{(1S)-2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il}metanol**

Se agregó BOP (200 μ L, 0.25 M en DMF, 50 μ mol) a una solución del ácido 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanóico (200 μ L, 0.25 M en DMF, 50 μ mol) a
 10 TA, seguido por la adición de N-metil morfolina (40 μ L). La mezcla se agitó a TA por 15 min, luego se agregó una solución de (1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilmetanol en DMF (200 μ L, 0.25 M en DMF, 50 μ mol). La mezcla resultante se agitó a TA por 3 h, y luego se ajustó con TFA hasta PH = 2.0, y se diluyó con DMSO (1100 μ L). La solución resultante fue purificada mediante HPLC prep.
 15 para producir el producto deseado ((1S)-2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metanol. LCMS: (M+H)⁺ = 344.0/346.0.

Ejemplo 2



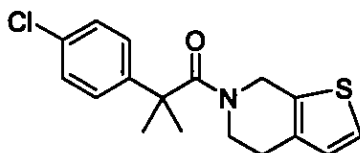
20

2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 314.0/316.0.

25

Ejemplo 3

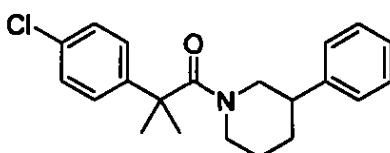


6-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina

30

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 320.0/322.0$.

Ejemplo 4



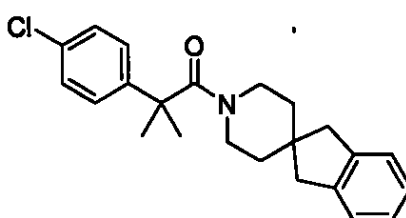
5

3-fenil-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 342.0/344.1$.

10

Ejemplo 5



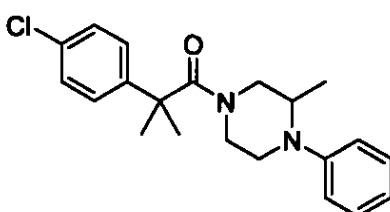
1'-[2-(4-Clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidina]

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 368.1/370.1$.

20

Ejemplo 6

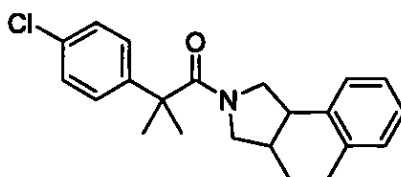


2-metil-1-fenil-4-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]piperazina

25

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 357.1/359.1$.

Ejemplo 7

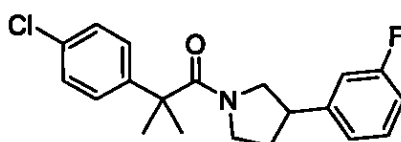


2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol

5

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 354.1/356.0$.

Ejemplo 8



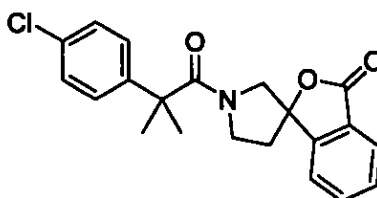
10

3-(3-fluorofenil)-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 346.0/348.0$.

15

Ejemplo 9



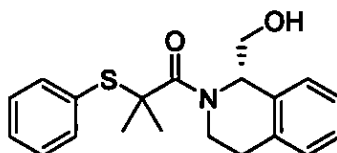
20

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 370.0/372.0$.

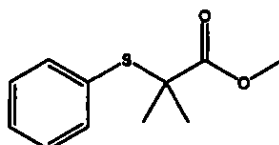
25

Ejemplo 10



((1S)-2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metanol

Paso 1. Metil 2-metil-2-(feniltio)propanoato

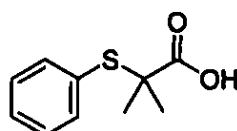


5

Se suspension hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.08 g, 27.1 mmol) en DMF (20 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó una solución de metil(feniltio)acetato (2.15 g, 11.8 mmol) en THF (40 mL) mediante cánula a 0 °C. Después de agitación por 10 min a 0 °C, se adicionó yoduro de metilo (3.67 mL, 59.0 mmol) por gotas a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Se neutralizó mediante la adición de agua y EtOAc. Después de agitación por unos pocos min para disolver todos los sólidos, las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:éter, 2:1) para dar el producto deseado (2.25 g, 90.7% rendimiento).

15

Paso 2. Ácido 2-metil-2-(feniltio)propanoico



20

Se disolvió metil 2-metil-2-(feniltio)propanoato (1.126 g, 5.35 mmol) en THF (15 mL) y metanol (5 mL). Esa solución se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidrato (1.12 g, 26.8 mmol en 5 mL de agua). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los volátiles fueron removidos y la solución acuosa remanente fue acidificada con una solución 1N de HCl hasta pH 2. Se adicionó acetato de etilo y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada para dar el ácido carboxílico deseado como un sólido blanco (1.020 g, 97.1% rendimiento).

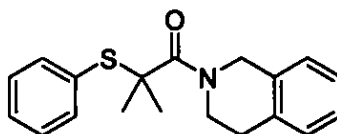
25

Paso 3.

30

El compuesto final se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 342.0.

TH

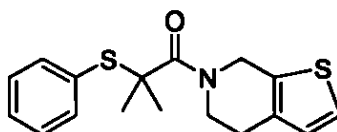
Ejemplo 11

5

2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 312.0$.

10

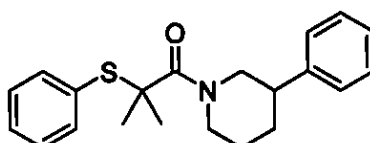
Ejemplo 12

15

6-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina

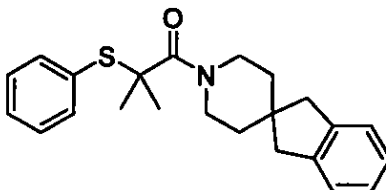
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 318.0$.

20

Ejemplo 13**3-fenil-1-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]piperidina**

25

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 10. LCMS: $(M+H)^+ = 340.1$.

Ejemplo 14

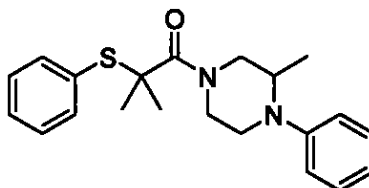
30

1'-[2-metil-2-(feniltio)propanoilo]-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidina]

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 366.1.

5

Ejemplo 15

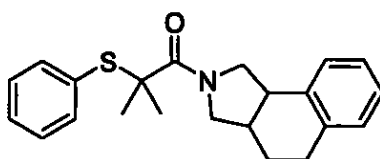


2-metil-1-fenil-4-[2-metil-2-(feniltio)propanoilo]piperazina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 355.1.

10

Ejemplo 16



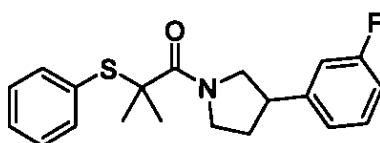
15

2-[2-metil-2-(feniltio)propanoilo]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 352.1.

20

Ejemplo 17



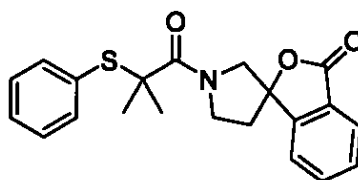
3-(3-fluorofenil)-1-[2-metil-2-(feniltio)propanoilo]pirrolidina

25

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 344.0.

30

Ejemplo 18

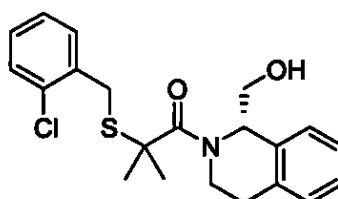


5 **1'-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 368.0.

10

Ejemplo 19

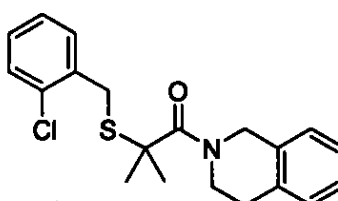


((1S)-2-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metanol

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 390.0/392.0.

Ejemplo 20

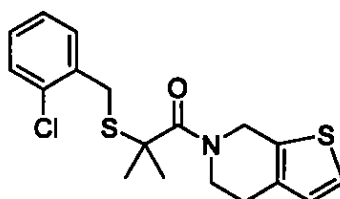


20

2-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

25 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 360.0/362.0.

Ejemplo 21

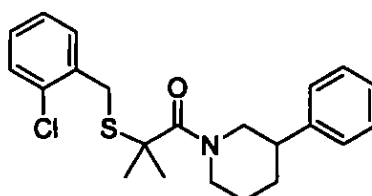


6-(2-((2-chlorobenzyl)thio)-2-metilpropanoil)-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina

5

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 366.0/368.0.

Ejemplo 22



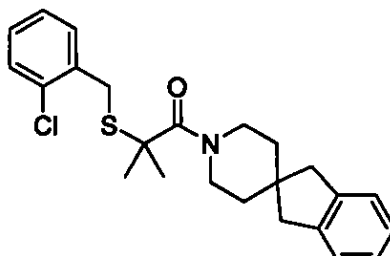
10

3-fenil-1-(2-((2-clorobencil)tio)-2-metilpropanoil)piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 388.0/390.0.

15

Ejemplo 23



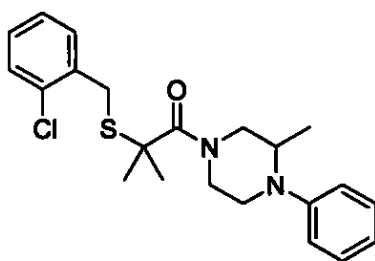
1'-(2-((2-clorobencil)tio)-2-metilpropanoil)-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidina

20

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 414.0/416.0.

25

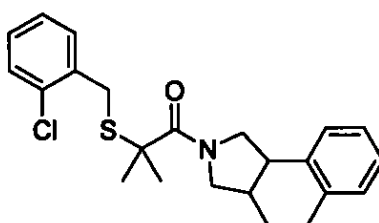
Ejemplo 24



2-metil-1-fenil-4-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}piperazina

- 5 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 403.0/405.0.

Ejemplo 25

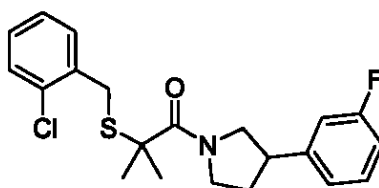


10

2-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol

- 15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 400.0/402.1.

Ejemplo 26

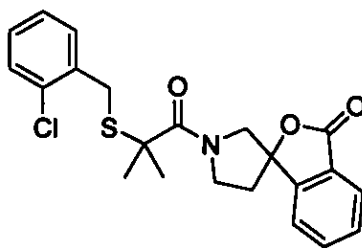


- 20 **3-(3-fluorofenil)-1-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}pirrolidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 392.0/394.0.

25

Ejemplo 27

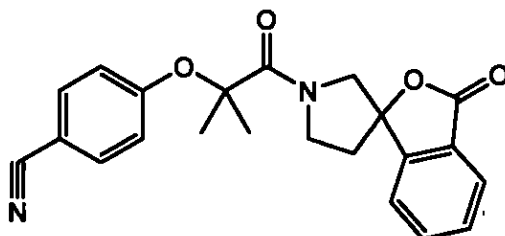


1'-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

5

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 416.0/418.0.

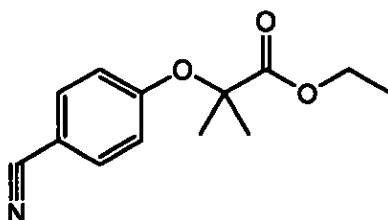
Ejemplo 28



10

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]benzonitrilo

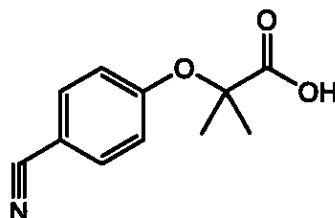
15 **Paso 1: Etil 2-(4-cianofenoxi)-2-metilpropanoato**



Se disolvió ácido 4-hidroxibenzóico (1.00 g, 8.39 mmol) en acetona seca (32 mL) y se trató con carbonato de potasio (3.48 g, 25.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y luego se agregó ácido propanóico, 2-bromo-2-metilo, etil éster (3.70 mL, 25.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo por 16 horas. Luego, se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 9:1 a 6:1 a 3:1) para dar el título del título como un aceite incoloro (0.918 g, 46.9% rendimiento).

25

Paso 2: ácido 2-(4-cianofenoxi)-2-metilpropanóico



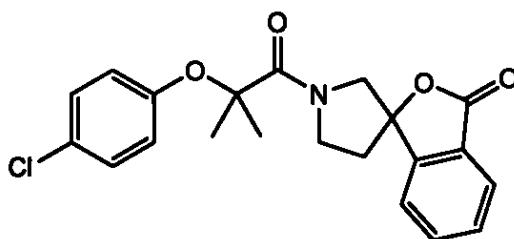
5 Se disolvió etil 2-(4-cianofenoxi)-2-metilpropanoato (0.890 g, 3.82 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) y metanol (15 mL) y se trató con una solución de hidróxido de litio, monohidrato (0.800 g, 19.1 mmol) en agua (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y la solución acuosa remanente fue
10 acidificada con una solución 1N de HCl hasta pH 2. Se agregó acetato de etilo y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.749 g, 95.7 % rendimiento).

15 **Paso 3: 4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]benzonitrilo**

Se disolvió ácido 2-(4-cianofenoxi)-2-metilpropanóico (0.040 g, 0.19 mmol) en DMF (1.9 mL) y se trató con reactivo de BOP (0.103 g, 0.234 mmol).
20 Después de agitación por 10 minutos, se agregó clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.048 g, 0.214 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0.102 mL, 0.585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue
25 lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 1:1 a 1:2 a 1:3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0.068 g, 93% rendimiento).
LCMS: m/z 377.1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 29

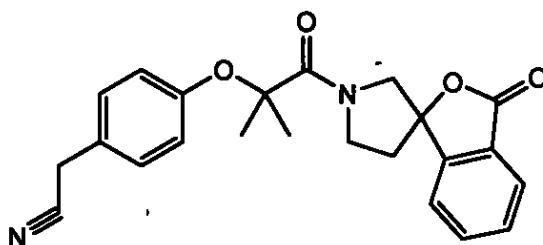


1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 28. LCMS: m/z 386.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 30



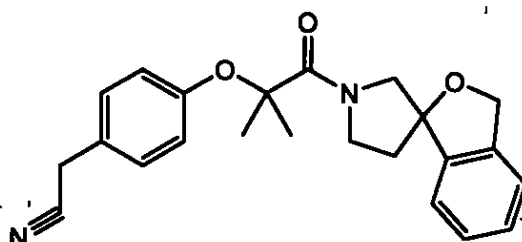
10

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo

15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 1. LCMS: m/z 391.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 31



20

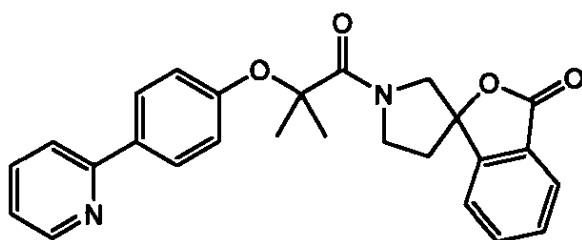
{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo

Se disolvió ácido 2-[4-(cianometil)fenoxi]-2-metilpropanóico, preparado de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 28, (0.020 g, 0.1 mmol) en diclorometano (0.39 mL) y se trató con reactivo BOP (0.040 g, 0.1 mmol). Después de agitación por 10 minutos, se agregó clorhidrato de 3H-

25

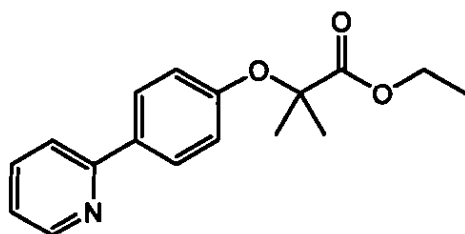
espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina] (0.016 g, 0.1 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.040 mL, 0.228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Siguiendo la concentración, el residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 1:1 a 1:2) para dar el compuesto del título (0.0125 g, 43.7% rendimiento). LCMS: m/z 377.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 32



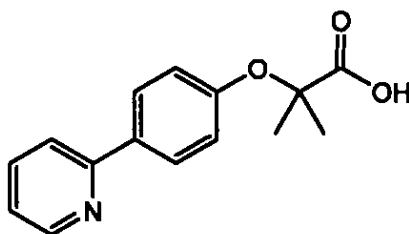
1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1: Etil 2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoato



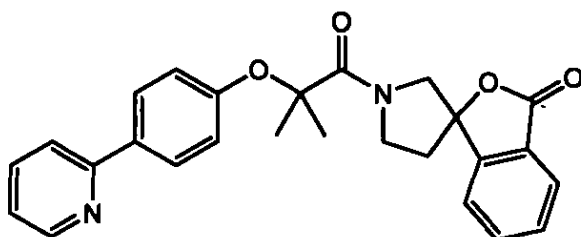
El etil 2-(4-bromofenoxi)-2-metilpropanoato (0.400 g, 1.39 mmol) del Ejemplo 28 se disolvió en tolueno seco (16 mL) en un frasco schlenck bajo nitrógeno. A esa solución se le agregó sucesivamente 2-(tributilestanil)piridina (0.673 g, 1.46 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.080 g, 0.07 mmol). La mezcla de reacción fue evacuada y limpiada con nitrógeno cuatro veces y luego se agitó a 110 °C durante la noche. Se llevó hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de gel de sílice corto (hexanos:acetato de etilo, 3:1 a 1:1). El filtrado fue concentrado y el residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 6:1 a 4:1 a 2:1 a 1:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.352 g, 88.6% rendimiento).

Paso 2: ácido 2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanóico



Se disolvió etil 2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoato (0.352 g, 1.23 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (5 mL) y se trató con una solución
 5 de hidróxido de litio, monohidrato (0.259 g, 6.17 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y la solución acuosa resultante fue acidificada con una solución 1N de HCl hasta pH 2. Se agregó acetato de etilo y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada sobre sulfato
 10 de magnesio, filtrada y concentrada para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.245 g, 77.2 % rendimiento).

Paso 3: 1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

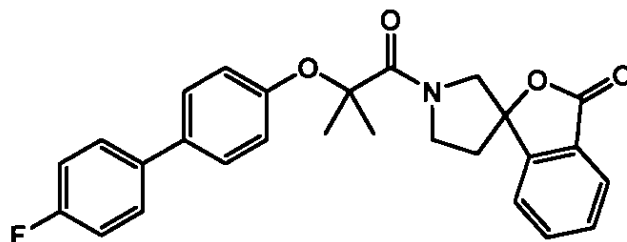


15

Se disolvió ácido 2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanóico (0.030 g, 0.12 mmol) en DMF (1.2 mL) y se trató con reactivo BOP (0.062 g, 0.140 mmol). Después de agitación por 10 minutos, se agregó clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.029 g, 0.128 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.061 mL, 0.350 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue
 20 lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 1:2 a 1:3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0.045 g, 90% rendimiento).

LCMS: m/z 429.1 (M+H)⁺.

30



1'-(2-[(4'-fluorobiphenil-4-yl)oxy]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

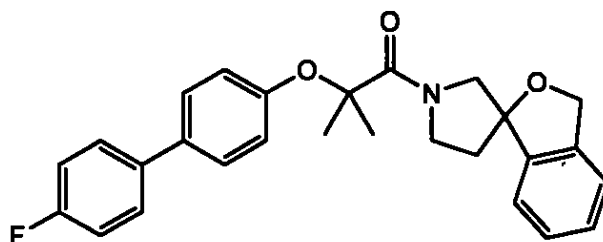
5

El compuesto del título se prepare de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 32.

LCMS: m/z 446.1 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 34



1'-(2-[(4'-fluorobiphenil-4-yl)oxy]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]

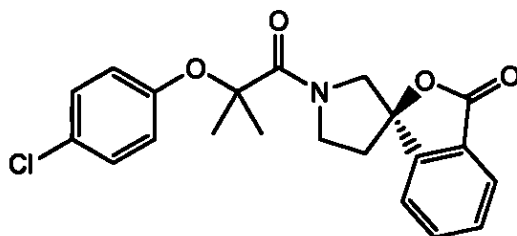
15

El ácido 2-[(4'-fluorobiphenil-4-yl)oxy]-2-metilpropanóico, preparado de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 32, (0.020 g, 0.07 mmol) se disolvió en diclorometano (0.38 mL) y se trató con reactivo BOP (0.039 g, 0.088 mmol). Después de agitación por 10 minutos, se agregó clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina] (0.015 g, 0.073 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.038 mL, 0.219 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Siguiendo la concentración, el residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 1:1 a 1:2 a 1:3) para dar el compuesto del título (0.026 g, 80% rendimiento). LCMS: m/z 432.2 (M+H)⁺.

25

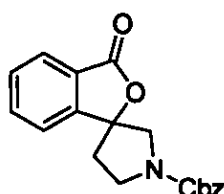
Ejemplo 35

152



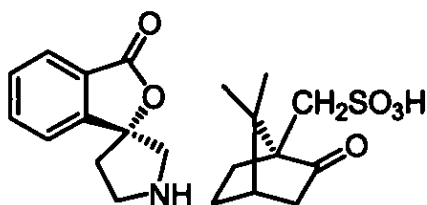
(1R)-1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

5 **Paso 1. Bencil 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'carboxilato**



A una solución de metil-2-yodobenzoato (8.8 mL, 0.060 mol) en THF (300
10 mL) a -60 °C se le agregó lentamente una solución de bromuro de
isopropilmagnesio en THF (1.0 M, 66.0 mL) y la mezcla se agitó por debajo de
los -50 °C por 1 h. Se agregó una solución de bencil-3-oxopirrolidin-1-
carboxilato (11.0 g, 0.05 mol) en THF (20.0 mL) a la mezcla anterior y la
reacción se agitó por debajo de los -20 °C por 2 h. La reacción fue neutralizada
15 agregando NH₄Cl saturado y entonces se extrajo con acetato de etilo y el
extracto combinado fue lavado con agua, salmuera, secado y concentrado. El
producto fue purificado mediante CombiFlash usando Hexano/Acetato de etilo.

20 **Paso 2. Ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**



Se agregó paladio sobre carbono (10%, 0.5 g) a una solución de bencil
3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'carboxilato (5.0 g, 15.5
25 mmol) en metanol (100 mL) y la mezcla se agitó bajo balón de hidrógeno por 4
h (terminación de HPLC). El solvente fue removido al vacío. El residuo se
disolvió en acetonitrilo (200 mL) y se agregó lentamente ácido (1S)-(+)-10-
canforsulfónico (3.6 g, 15.5 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a 50 °C. El sólido

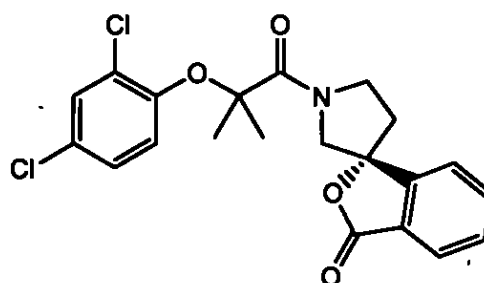
formado fue filtrado y secado para dar el producto deseado. LC-MS : 190.1 (M+H)⁺.

Paso 3.

5

Se disolvió ácido 2-(*p*-clorofenoxi)-2-metilpropanóico (0.030 g, 0.12 mmol) en DMF (1.3 mL) y se trató con reactivo BOP (0.062 g, 0.139 mmol). Después de agitación por 10 minutos, se agregó sal del ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico de (1*R*)-3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) 10 (0.054 g, 0.128 mmol) seguida por *N,N*-diisopropiletilamina (0.061 mL, 0.348 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El residuo 15 fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.042 g, 94% rendimiento). LCMS: *m/z* 386.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 36



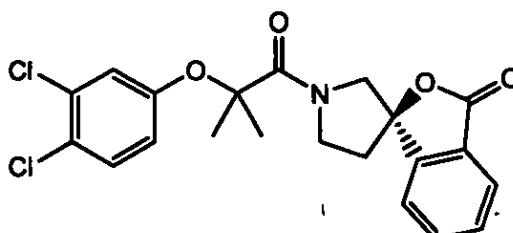
20

(1*R*)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 35. LCMS: *m/z* 421.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

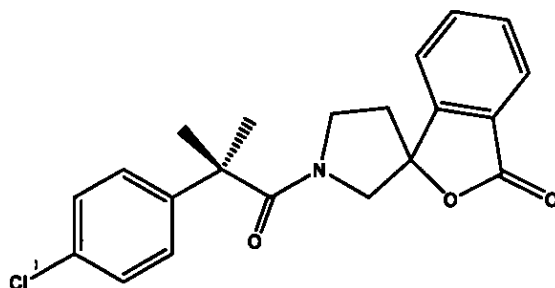


(1R)-1'-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 35. LCMS: m/z 421.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

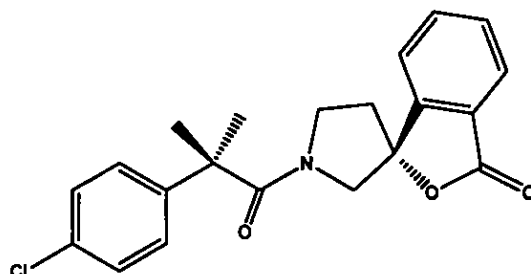
1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al paso 1b en el ejemplo 35. MS (ESI): 370 1(M + H⁺)

Ejemplo 39

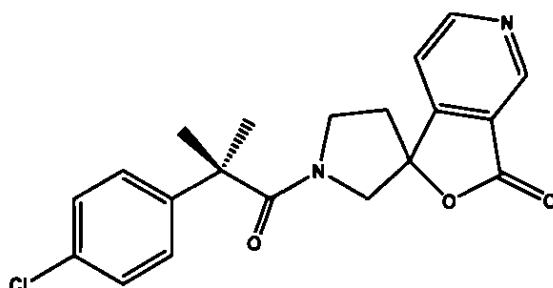
(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona



Este compuesto se prepare usando procedimientos análogos a 1b en el ejemplo 35. MS (ESI): 370.1(M + H⁺)

Ejemplo 40

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona



Paso 1: Síntesis de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

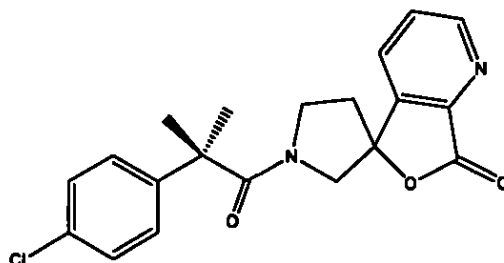
5 Una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.820 mL, 0.00486 mol) en tetrahidrofurano (5 mL, 0.06 mol) a -75 Celsios se agregó 1.600 M de n-butilitio en hexano (4.05 mL). Después de agitación por 15 min, se agregó una solución de ácido 2-piridincarboxílico (199 mg, 0.00162 mmol). La mezcla se continuó agitando a -75 Celsios por 10 min, luego se agitó a -20 Celsius por 30 min. Se
10 agregó una solución de ter-butil 3-oxopirrolidin-1-carboxilato (250 mg, 0.0013 mol) en THF 2 mL a la mezcla anterior. La mezcla de reacción continuo agitandose a -20 Celsius por 20 min, luego se tibió hasta t.a. y se agitó por 1 hora adicional. La reacción se neutralizó con agua y se concentró para remover el THF, y se acidificó hasta pH ~1 usando solución de HCl ac. 6M, se agitó a
15 t.a. durante la noche. El residuo se extrajo con cloruro de metileno. La capa de agua fue concentrada y el residuo fue purificado directamente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con 10% de metanol en cloruro de metileno para dar el compuesto deseado. MS (ESI): 190.9 (M + H⁺).

20

25

Ejemplo 41

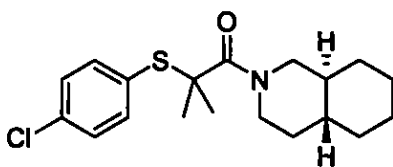
1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al ejemplo 40. MS (ESI): 371.1(M + H⁺).

5

Ejemplo 42

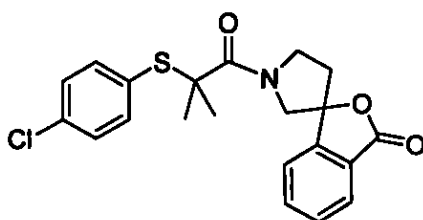


(4aR,8aS)-2-{2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil}decahidroisoquinolina

10

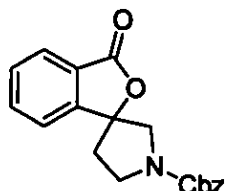
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 352.7/354.7.

Ejemplo 43



15

1'-(2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona



20

Paso 1. Bencil 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato

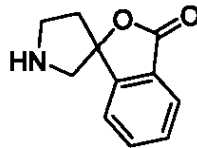
A una solución de metil-2-yodobenzoate (8.8 mL, 0.060 mol) en THF (300 mL) a -60 °C se le agregó lentamente una solución de bromuro de isopropilmagnesio en THF (1.0 M, 66.0 mL) y la mezcla se agitó por debajo de los -50 °C por 1 h. Se agregó una solución de bencil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato (11.0 g, 0.05 mol) en THF (20.0 mL) a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agitó por debajo de los -20 °C por 2 h. La reacción fue neutralizada por la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo varias veces. El extracto combinado fue lavado con agua seguida por salmuera, luego se secó y entonces se

30

concentró. El producto fue purificado mediante CombiFlash usando hexano/acetato de etilo.

Paso 2. 3H-espiro-[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

5



Se agregó paladio sobre carbono (10%, 0.5 g) a una solución de bencil 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'carboxilato (5.0 g, 15.5 mmol) en metanol (100 mL) y la mezcla se agitó bajo un balón de hidrógeno por 4 h (terminación de HPLC). Los volátiles fueron removidos al vacío para dar el producto deseado. LCMS : 190.1 (M+H)⁺.

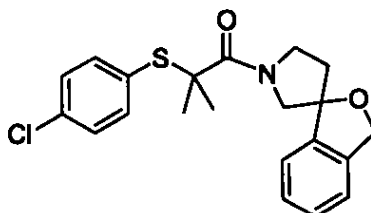
Paso 3.

15

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 402.7/404.7.

20

Ejemplo 44



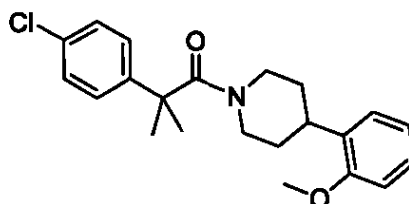
1'-(2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]

25

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 10. LCMS: (M+H)⁺ = 387.7/389.7.

30

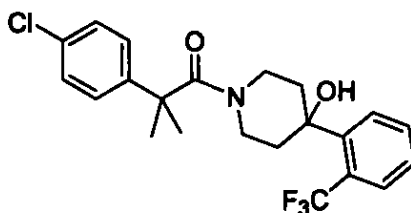
Ejemplo 45



1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-metoxifenil)piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 372.7/374.7$.

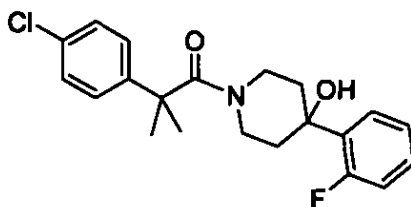
Ejemplo 46



1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-trifluorometilfenil)piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 426.7/428.7$.

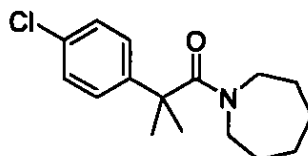
Ejemplo 47



1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-fluorofenil)piperidin-4-ol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 376.6/378.6$.

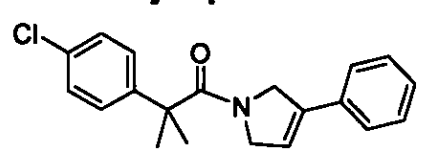
Ejemplo 48



1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]azepan

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: $(M+H)^+ = 280.6/282.6$.

Ejemplo 49

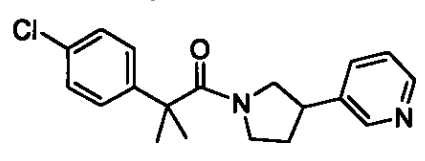


1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3-fenilo-2,5-dihidro-1H-pyrrol

5

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 326.6/328.6

Ejemplo 50



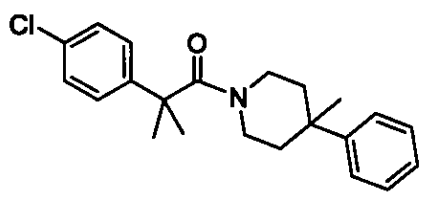
10

3-{1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 329.6/330.6.

15

Ejemplo 51



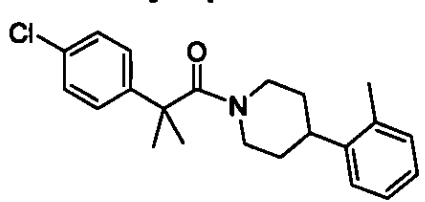
1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-metil-4-fenilpiperidina

20

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 356.7/358.7.

25

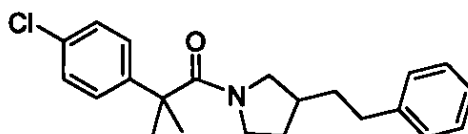
Ejemplo 52



1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-metilfenil)piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 356.7/358.7.

Ejemplo 53



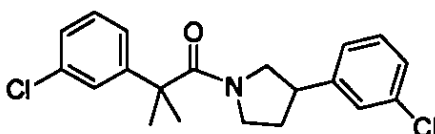
5

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3-(2-feniletíl)pirrolidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 356.7/358.7.

10

Ejemplo 54

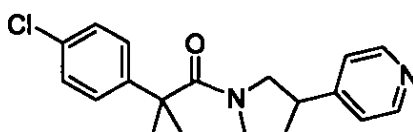


15 3-(3-clorofenil)-1-[2-(3-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 362.1/364.1.

20

Ejemplo 55

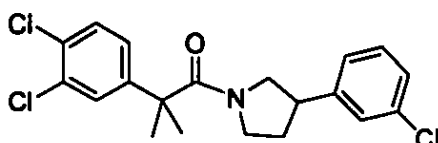


4-{1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 329.6/330.6.

25

Ejemplo 56



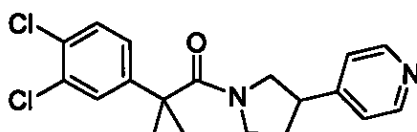
30

3-(3-clorofenil)-1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 396.1/398.1/340.1.

5

Ejemplo 57

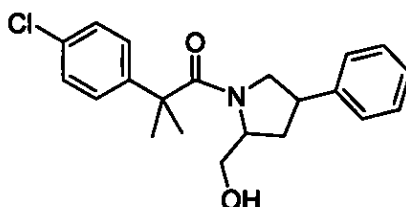


4-{1-[2-(3,4-ciclorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina

10

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 364.1/366.1.

Ejemplo 58



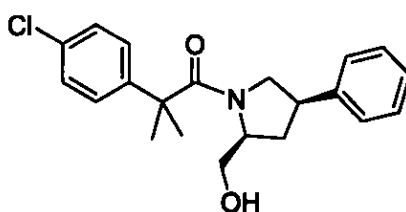
15

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-fenilpirrolidin-2-il}metanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 358.7/360.7.

20

Ejemplo 59



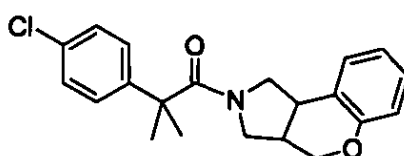
25

{(2S,4R)-1-[2-(4-Clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-fenilpirrolidin-2-il}metanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 seguido por separación de los diastereoisómeros *via* purificación usando una columna quiral. LCMS: (M+H)⁺ = 358.7/360.7

30

Ejemplo 60



5 **2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromen[3,4-c]pirrol**

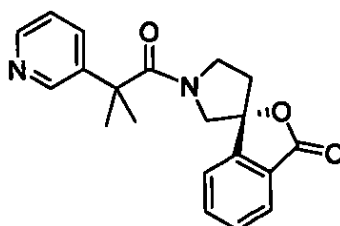
Paso 1. 2-[1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol

10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 374.7/376.7.

Paso 2. 2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromen[3,4-c]pirrol

15 Una mezcla de 2-[1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol (14.5 mg, 0.0000388 mol), trifenilfosfina (20.0 mg, 0.0000762 mol) y azodicarboxilato de diisopropilo (15.0 uL, 0.0000762 mol) en tetrahidrofurano (1.0 mL, 0.012 mol) se agitó a ta por 4 h. La mezcla se diluyó con metanol (0.80 mL) y purificó mediante HPLC prep. para dar el
20 producto deseado. LCMS: (M+H)⁺ = 356.7/358.7.

Ejemplo 61



25 **(1R)-1'-(2-metilo-2-piridin-3-ilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Paso 1. Ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico -3H-espiro-[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

30

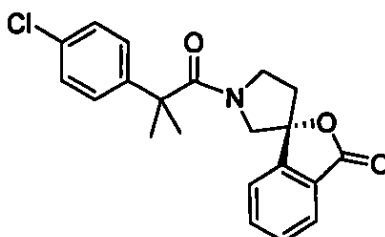
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento que se indicó en la síntesis del ejemplo 29, pasos 1 y 2 con la excepción que el

producto del paso 2, 3H-espiro-[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona, se disolvió en acetonitrilo (200 mL), y después se agregó lentamente ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (3.6 g, 15.5 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a 50 °C . El sólido formado fue filtrado y secado para dar el producto deseado. LC-MS : 190.1 (M+H)⁺.

Paso 2.

El compuesto del título se preparó usando un procesimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 1 partiendo del compuesto anterior y ácido 2-metil-2-piridin-3-ilpropanóico. LCMS: (M+H)⁺ = 337.1.

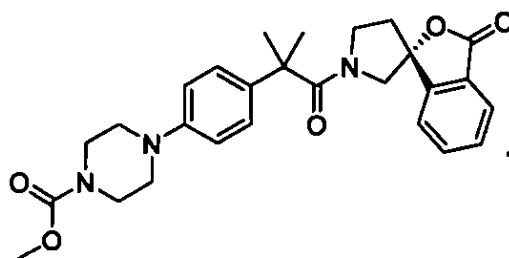
Ejemplo 62



(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 61, pasos 1 y 2. LCMS: (M+H)⁺ = 370.7/372.7.

Ejemplo 63



Metil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato

Paso 1. ácido

2-{4-[4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil}-2-

metilpropanóico

Una mezcla de ácido 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanóico (199 mg, 0.00100 mol), *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (224 mg, 0.00120 mol), *ter*-butóxido de sodio (231 mg, 0.00240 mol), acetato de paladio (6.74 mg, 0.0000300 mol), y 2-
 5 (di-*ter*-butilfosfino)bifenilo (8.95 mg, 0.0000300 mol) en 1,4-dioxano (5.00 mL, 0.0641 mol) se calentó a 110 °C y se agitó por 16 h. Después de enfriamiento hasta ta, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y el pH se ajustó hasta pH ~3. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera; secadas sobre MgSO₄,
 10 filtradas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado

Paso 2. *ter*-butil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1*R*)-3-oxo-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato

15

Se agregó 4-metilmorfolina (5.0E2 uL, 0.0046 mol) a una mezcla de ácido 2-{4-[4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanóico (400 mg, 0.001 mol), ácido [(1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico-(1*R*)-3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (720
 20 mg, 0.0017 mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (610 mg, 0.0014 mol) en cloruro de metileno (4.0 mL, 0.062 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta por 2 h y luego se purificó mediante LCMS prep para dar el producto deseado. LCMS: (M+H)⁺ = 520.3.

Paso 3. (1*R*)-1'-[2-metil-2-(4-piperazin-1-ilfenil)propanoil]-3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se agregó HCl 4.0 M en dioxano (4.0M) a *ter*-butil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1*R*)-3-oxo-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-
 30 1-carboxilato (320 mg, 0.00062 mol). Después de agitación de la mezcla de reacción at ta por 30 min., los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 4. *metil* 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1*R*)-3-oxo-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato

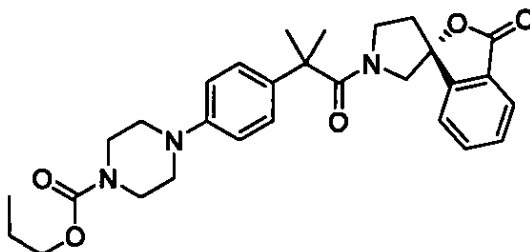
35

Se agregó clororformiato de metilo (8.3 uL, 0.00011 mol) a una mezcla de (1*R*)-1'-[2-metil-2-(4-piperazin-1-ilfenil)propanoil]-3*H*-espiro[2-benzofuran-

1,3'-pirrolidin]-3-ona (18 mg, 0.000043 mol) y 4-metilmorfolina (19 μ L, 0.00017 mol) en acetonitrilo (1.0 mL, 0.019 mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El producto crudo fue purificado mediante LCMS prep. LCMS: (M+H)⁺ = 478.2.

5

Ejemplo 64

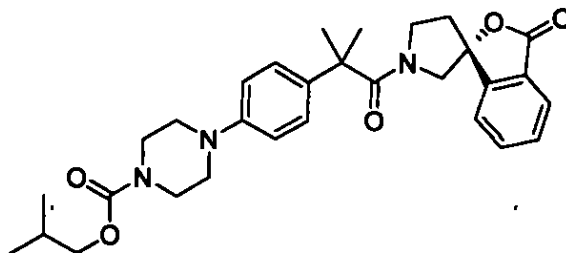


10 **Propil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: (M+H)⁺ = 506.3.

15

Ejemplo 65

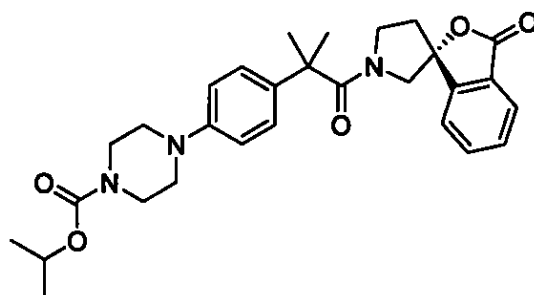


20 **Isobutil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: (M+H)⁺ = 520.3.

25

Ejemplo 66

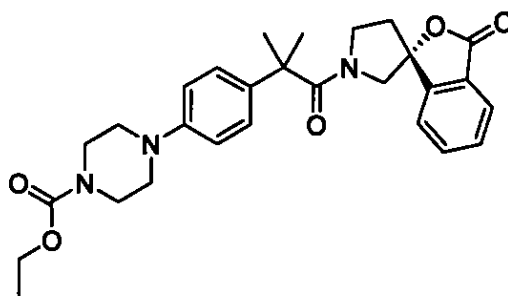


Isopropil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1*R*)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: $(M+H)^+ = 506.3$.

Ejemplo 67



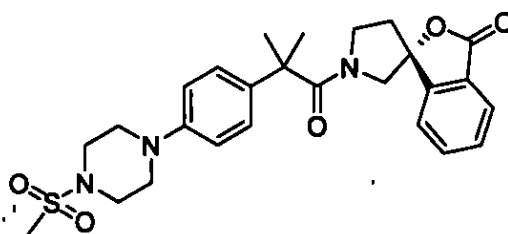
10

Etil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1*R*)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: $(M+H)^+ = 492.3$.

Ejemplo 68



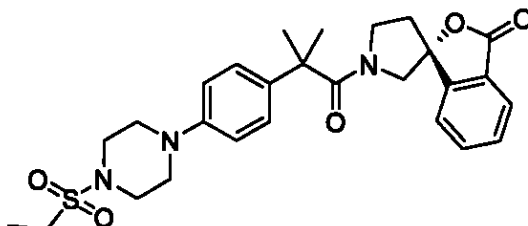
20

(1*R*)-1'-(2-metil-2-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: $(M+H)^+ = 498.2$.

Ejemplo 69



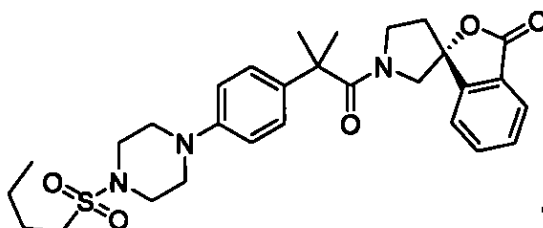
5

(1R)-1'-(2-{4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: $(M+H)^+ = 512.2$.

10

Ejemplo 70



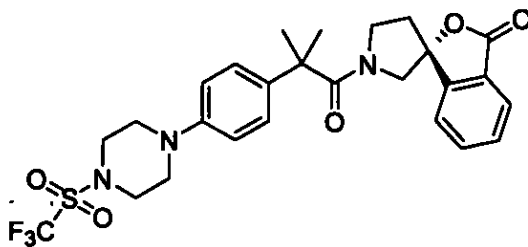
15

(1R)-1'-(2-{4-[4-(butilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: $(M+H)^+ = 540.3$.

20

Ejemplo 71



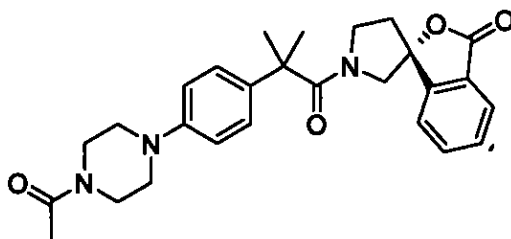
(1R)-1'-(2-metil-2-(4-{4-[(trifluorometil)sulfonil]piperazin-1-il}fenil)propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25

il}fenil)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: (M+H)⁺ = 552.2.

Ejemplo 72

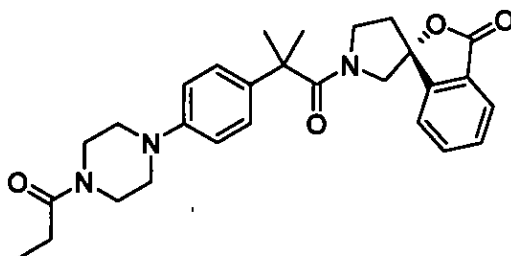


5

(1R)-1'-{2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: (M+H)⁺ = 462.2.

Ejemplo 73



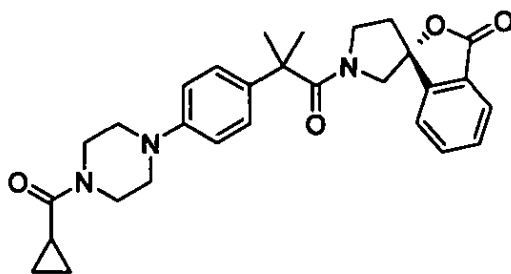
15

(1R)-1'-{2-metil-2-[4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]propanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: (M+H)⁺ = 476.3.

25

Ejemplo 74

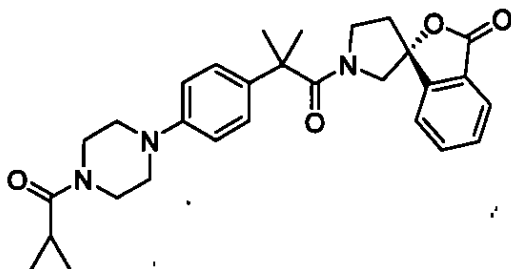


(1R)-1'-(2-{4-[4-(ciclopropilcarbonyl)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: $(M+H)^+ = 488.3$.

Ejemplo 75



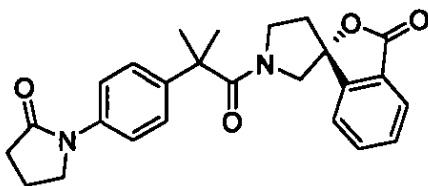
10

(1R)-1'-(2-{4-[4-(isobutiril)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 63. LCMS: $(M+H)^+ = 490.3$.

Ejemplo 76



20

(1R)-1'-(2-metil-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. (1R)-1'-(2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25

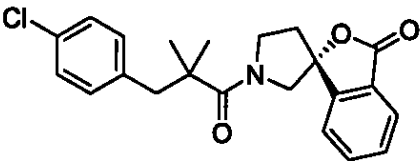
Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 61. LCMS: (M+H)⁺ = 415.1.

Paso 2. (1R)-1'-[2-metil-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla agitada de (1R)-1'-[2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (600.0 mg, 0.001448 mol), yoduro de cobre(I) (28 mg, 0.00014 mol), carbonato de potasio (0.500 g, 0.00362 mol), 2-pirrolidinona (167 uL, 0.00217 mol) y (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (47 uL, 0.00029 mol) en diglima anhidra (7.0 mL, 0.049 mol) se calentó a 180 °C mediante irradiación de microondas por 1 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue purificado mediante HPLC prep para dar el producto como un sólido incoloro (581.6 mg, 96% rendimiento). (M+H) = 419.2.

15

Ejemplo 77



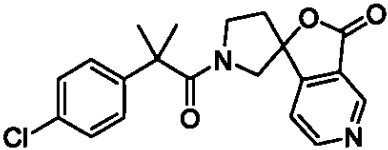
20

(1R)-1'-[3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 61. LCMS: (M+H)⁺ = 384.6/386.6.

25

Ejemplo 78



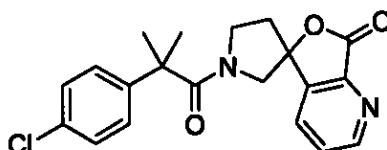
30

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 1 partiendo de ácido 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanóico y 3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona, que se

preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 43, pasos 1-2. LCMS. (M+H)⁺ = 371.6/373.6.

Ejemplo 79



1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

10 Paso 1. 1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: (M+H)⁺ = 268.5.

15 Paso 2. 1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-ona

A una solución de 1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-ol (2.72 g, 0.0102 mol) en acetona (50 mL, 0.7 mol) se le agregó oxidante de Jones 8.00 M en agua (2.54 mL) a 0 °C. Después de agitación a ta por 1 h, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y el filtrado fue concentrado al vacío. El residuo resultante se disolvió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto crudo fue purificado mediante CombiFlash, eluyendo con 40% de AcOEt en hexanos. LCMS: (M+H)⁺ = 266.5.

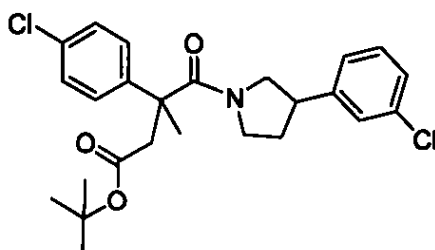
25 Paso 3. 1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

A una solución de piperidina, 2,2,6,6-tetrametil- (1.42 mL, 0.00840 mol) en tetrahidrofurano (30 mL, 0.4 mol) a -75 °C se le agregó *n*-butillitio 2.5 M en hexano (4.5 mL). Después de agitación por 15 min., se agregó una suspensión de ácido 2-piridincarboxílico (0.345 g, 0.00280 mol) en THF. La agitación continuó a -75 °C por 10 min., y luego a 0 °C por 30 min. Se adicionó una solución de 1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-ona (620 mg, 0.0023 mol) en THF (2mL) a la mezcla anterior y la agitación continuó a 0 °C por 3 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH ~1 usando solución ac. de HCl concentrado y se agitó a ta durante la noche. La solución fue neutralizada

hasta pH ~7 usando NaHCO_3 sólido y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas con MgSO_4 , y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado mediante CombiFlash eluyendo con EtOAc/hexanos y los enantiómeros fueron separados usando una

5 columna de HPLC quiral. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 371.6$.

Ejemplo 80



10 **ter-butyl 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanoato**

Paso 1. metil 2-(4-clorofenil)propanoato

15 A una solución de metil (4-clorofenil)acetato (5.00 g, 0.0271 mol) en tetrahydrofurano (30 mL, 0.4 mol) a -78°C se le agregó 1.00 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahydrofurano (35.2 mL) por gotas. La mezcla se agitó a -78°C por 1 h antes de la adición de yoduro de metilo (2.53 mL, 0.0406 mol). Después de agitación a -78°C por 2 h, la reacción fue

20 neutralizada mediante la adición de cloruro de amonio saturado. El producto se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas con MgSO_4 , y concentradas al vacío para dar el producto deseado.

25 Paso 2. 4-ter-butyl 1-metil 2-(4-clorofenil)-2-metilsuccinato

A una solución a -78°C de metil 2-(4-clorofenil)propanoato (1.00 g, 0.00503 mol) en tetrahydrofurano (7.0 mL, 0.086 mol) se le agregó 1.0 M de hexametildisilazida de litio en hexano (6.0 mL). Después de agitación a -78°C

30 por 30 min., se agregó 1,1-dimetiletil bromoacetato (0.892 mL, 0.00604 mol). Después de agitación por 1 h, la mezcla de reacción se dejó tibia gradualmente hasta 25°C y se agitó a 25°C por 2 h. La reacción fue neutralizada con HCl 1N y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua (x2), salmuera; secado sobre Na_2SO_4 y concentrado al vacío. El residuo resultante

fue purificado mediante CombiFlash, eluyendo con EtOAc/hexanos, para dar 0.73 g del producto deseado. La RMN ^1H confirmó la formación del producto deseado.

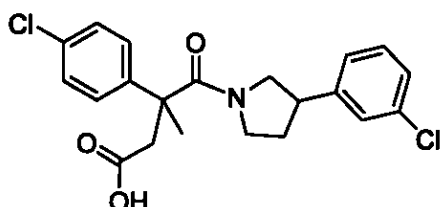
5 **Paso 3. Ácido 4-ter-butoxi-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-oxobutanóico**

Una mezcla de 4-ter-butil 1-metil 2-(4-clorofenil)-2-metilsuccinato (0.730 g, 0.00233 mol), hidróxido de litio, monohidrato (0.643 g), tetrahidrofurano (7.0 mL, 0.086 mol), y agua (2.0 mL, 0.11 mol) se agitó a 40 °C por 16 horas. Los volátiles fueron removidos al vacío para producir 673 mg del producto deseado, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

Paso 4. ter-butil 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanoato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 1. LCMS: m/z 406.0(M-t-Bu) $^+$. 484.0 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 81

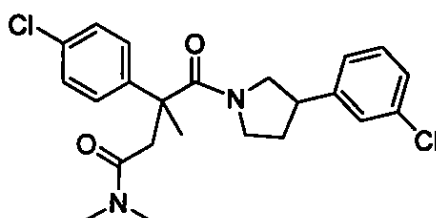


Ácido 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanóico

Una mezcla de ter-butil 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanoato (0.100 g, 0.000216 mol, preparado como el ejemplo 66) en ácido trifluoroacético (1.0 mL, 0.013 mol) y cloruro de metileno (10 mL, 0.2 mol) se agitó a ta por 2 horas. Los volátiles fueron removidos al vacío para producir 70 mg del producto deseado. LCMS: (M+H) $^+$ = 407.1.

Ejemplo 82

77



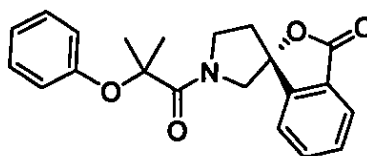
3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-N,N,3-trimetil-4-oxobutanamida

5

Una mezcla de ácido 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanóico (18.7 mg, 0.0000460 mol, preparado como el ejemplo 67), 2.0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (28 uL), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (21.4 mg, 0.0000483 mol), y *N,N*-diisopropiletilamina (12.0 uL, 0.0000690 mol) en tetrahidrofurano (250 uL, 0.0031 mol) se agitó a ta por 2 horas. La mezcla de reacción cruda fue purificada mediante HPLC prep para dar 5 mg del producto deseado. LCMS: m/z 433.0; 435.0.

15

Ejemplo 83



(1R)-1'-(2-metil-2-fenoxipropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

20

Paso 1. etil 2-metil-2-fenoxipropanoato

Se disolvió fenol en acetona anhidra y se trató con carbonato de potasio. Después de agitación a ta por 30 min., la reacción se sometió a reflujo por 36 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con EtOAc/hexanos, para producir el producto deseado. La RMN ¹H confirmó que se formó el producto.

30

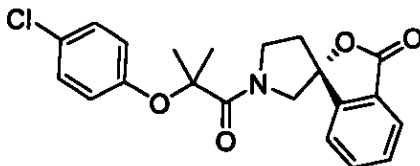
Paso 2. Ácido 2-metil-2-fenoxipropanóico

Una solución del etil éster anterior en THF/MeOH se trató con LiOH disuelto en H₂O. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los volátiles fueron removidos y la solución acuosa remanente se acidificó con HCl 1N hasta pH 2. Siguiendo la extracción con EtOAc, la fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada para dar el ácido deseado como un sólido amarillo (665 mg). El producto fue confirmado por RMN ¹H.

Paso 3. (1R)-1'-(2-metil-2-fenoxipropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 61, pasos 1 y 2. LCMS: (M+H)⁺ = 352.2.

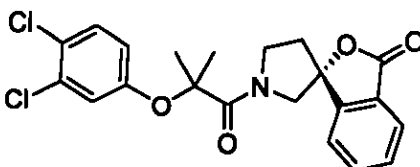
Ejemplo 84



(1R)-1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-3. LCMS: (M+H)⁺ = 386.6/388.6.

Ejemplo 85

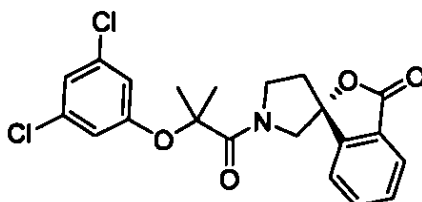


(1R)-1'-[2-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-3. LCMS: (M+H)⁺ = 421.1/423.1.

5

Ejemplo 86

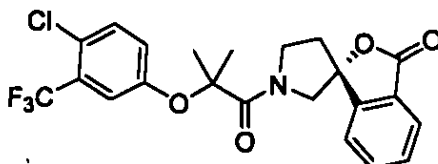


10 **(1R)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxy)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-3. LCMS: (M+H)⁺ = 421.1/423.1.

15

Ejemplo 87

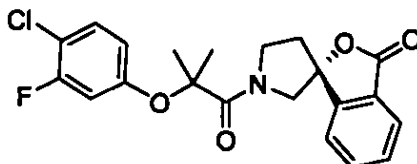


20 **(1R)-1'-[2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-3. LCMS: (M+H)⁺ = 454.6/456.6.

25

Ejemplo 88

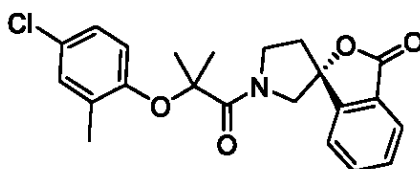


30 **(1R)-1'-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-3. LCMS: (M+H)⁺ = 404.6/406.6.

5

Ejemplo 89

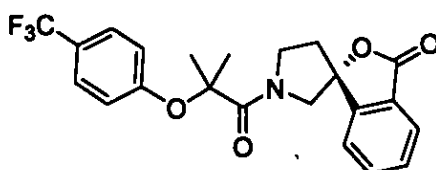


10 **(1R)-1'-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-3. LCMS: (M+H)⁺ = 400.6/402.6

15

Ejemplo 90

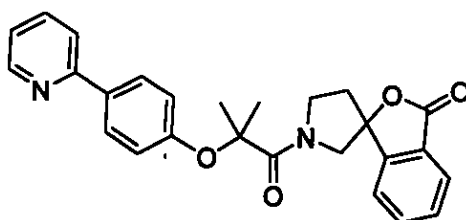


20 **(1R)-1'-[2-metil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-3. LCMS: (M+H)⁺ = 420.1

25

Ejemplo 91

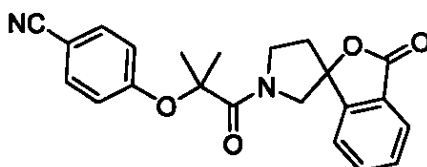


30 **1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

171

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 1 partiendo del clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona, que se preparó como el 29, pasos 1-2, y ácido 2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanóico, que se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83, pasos 1-2. LCMS: (M+H)⁺ = 429.2

Ejemplo 92

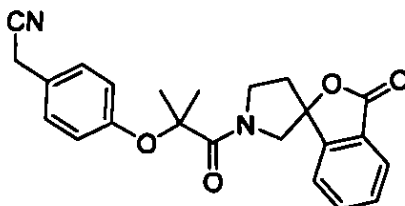


10

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxo]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 377.1.

Ejemplo 93

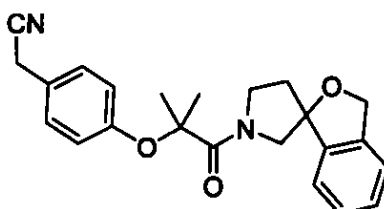


20

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 390.1.

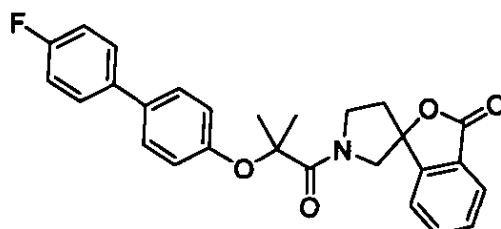
Ejemplo 94



{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era
5 análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 377.2.

Ejemplo 95



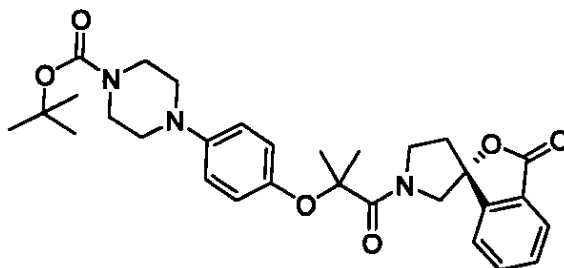
10 **1'-(2-[(4'-fluorobifenil-4-yl)oxy]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era
análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 446.2.

15

20

Ejemplo 96

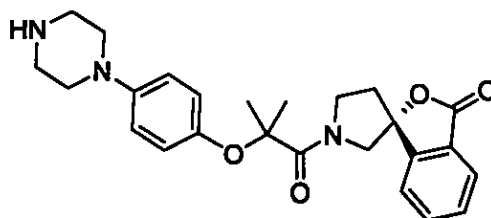


25 **ter-butil 4-(4-{1,1-dimetilo-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato**

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento de
acoplamiento de Hartwig que era análogo al descrito para la síntesis del
ejemplo 49, paso 1 partiendo de *ter*-butil piperazin-1-carboxilato y (1S)-1'-[2-(4-

clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona, que se preparó como el ejemplo 84. LCMS: $(M+H)^+ = 536.4$.

Ejemplo 97



5

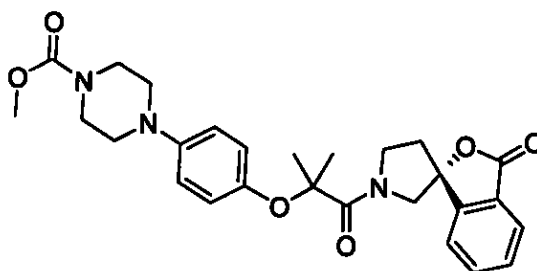
Clorhidrato de (1R)-1'-[2-metil-2-(4-piperazin-1-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 49, paso 3, partiendo de *ter*-butil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato (preparado como el ejemplo 96). LCMS: $(M+H)^+ = 436.2$.

15

20

Ejemplo 98



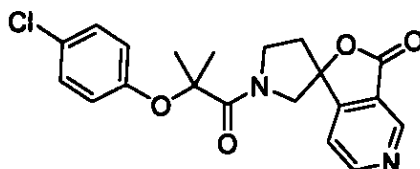
25

Metil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 49, paso 4, partiendo de clorhidrato de (1R)-1'-[2-metil-2-(4-piperazin-1-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-

benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (preparado como el ejemplo 97). LCMS: $(M+H)^+ = 494.2$.

Ejemplo 99

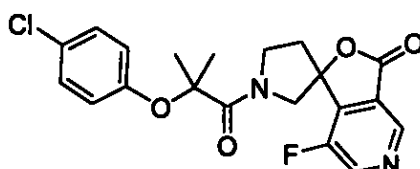


5

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

10 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: $(M+H)^+ = 387.5/389.5$.

Ejemplo 100

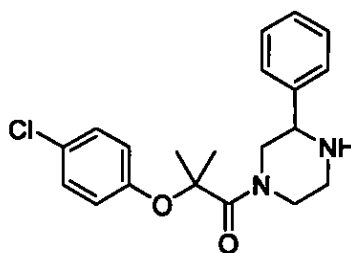


15

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

20 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: $(M+H)^+ = 405.7/407.7$.

Ejemplo 101



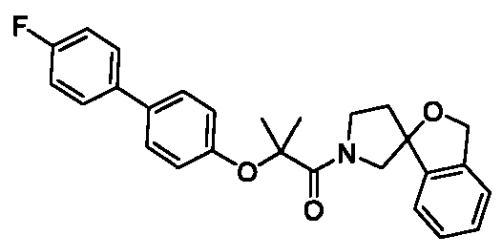
25

1-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3-fenilpiperazina

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 83. LCMS: (M+H)⁺ = 359.7/361.7.

5

Ejemplo 102

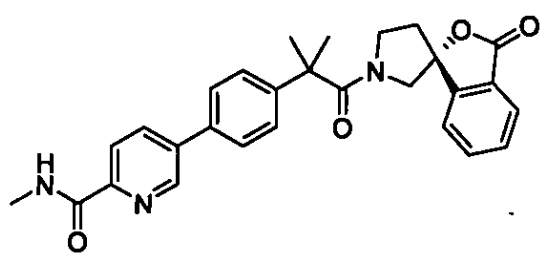


1'-(2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]

10

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 432.2.

Ejemplo 103



15

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida

20

Paso 1. (1R)-1'-[2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25

Una mezcla agitada de (1R)-1'-[2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1.000 g, 0.002414 mol, preparada usando un procedimiento que eta análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 62), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (688 mg, 0.00266 mol), acetato de potasio (718 mg, 0.00724 mol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (99.6 mg, 0.000121 mol) en 1,4-dioxano anhidro (10.0 mL, 0.128 mol) se calentó a 120 °C via microondas por 1 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita y se concentró al vacío para dar el producto crudo

30

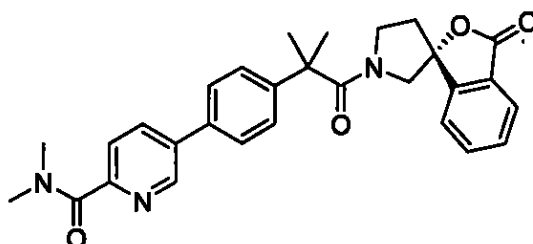
como un sólido (1.387 g, 80% puro, 100% de rendimiento). LCMS: $(M+H)^+ = 462.2$.

Paso 2. 5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida

Una mezcla agitada de (1R)-1'-[2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (750.0 mg, 0.001300 mol), 5-bromo-N-metilpiridin-2-carboxamida (559 mg, 0.00260 mol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (64 mg, 0.000078 mol) y carbonato de potasio (539 mg, 0.00390 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3.0 mL, 0.039 mol) y 1,4-dioxano (3.5 mL, 0.045 mol) se calentó a 150 °C (baño de aceite) por 15 h. La mezcla de reacción fue filtrada y purificada mediante HPLC prep para dar el producto como un sólido (237.9 mg, 39% de rendimiento por 2 pasos). LCMS: $(M+H)^+ = 470.2$.

20

Ejemplo 104



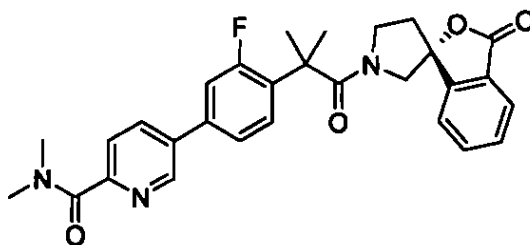
25

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 484.2$.

30

Ejemplo 105

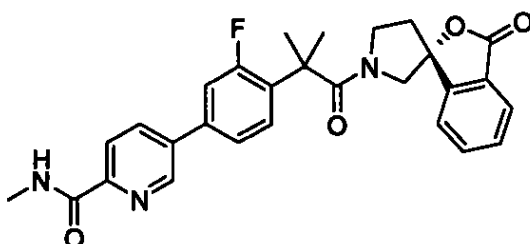


5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 402.2$.

Ejemplo 106



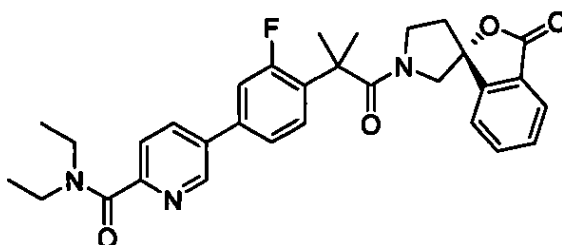
10

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 488.3$.

Ejemplo 107



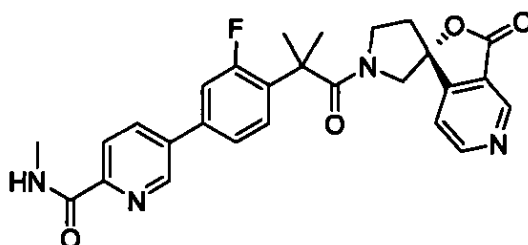
20

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-diethylpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 530.1$.

25

Ejemplo 108

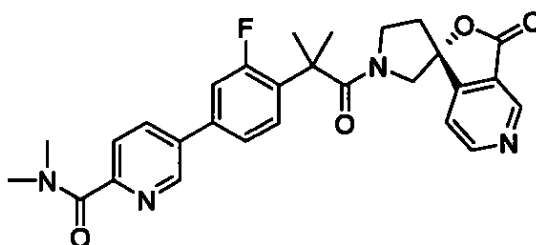


5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 489.1$.

Ejemplo 109



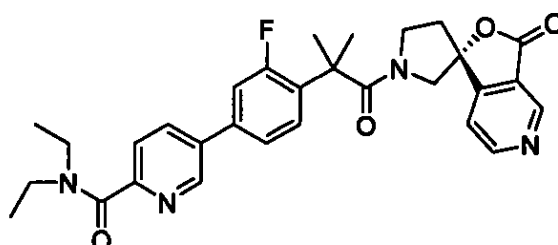
10

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida

15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 503.2$

Ejemplo 110



20

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-diethylpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 531.1$.

25

Ejemplo A

Ensayo enzimático de 11 β HSD1

Todos los ensayos *in vitro* se realizaron con lisados clarificados como la fuente de la actividad de 11 β HSD1. Transfectantes temporales de HEK-293 que expresan una versión marcada con epítipo de 11 β HSD1 humana de longitud total, fueron recolectados por centrifugación. Aproximadamente 2×10^7 células fueron resuspendidas en 40 mL de amortiguador de lisis (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1M, MgCl₂ 1 mM y sacarosa 250mM) y se lisaron en un microfluidizador. Los lisados fueron clarificados mediante centrifugación y los sobrenadantes fueron alicuotados y congelados.

La inhibición de 11 β HSD1 por los compuestos de prueba se evaluó *in vitro* mediante un Ensayo de Proximidad por Centelleo (SPA). Los compuestos de prueba secos se disolvieron a 5 mM en DMSO. Estos fueron diluidos en DMSO a concentraciones adecuadas para el ensayo SPA. 0.8 μ L de 2 veces de diluciones seriales de los compuestos fueron salpicados sobre placas de 384 agujeros en DMSO de forma que se cubrieron 3 logs de concentración de compuesto. Se agregaron 20 μ L de lisados clarificados a cada agujero. Las reacciones fueron iniciadas mediante la adición de 20 μ L de mezcla sustrato-cofactor en amortiguador de prueba (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1M, MgCl₂ 1 mM) hasta concentraciones finales de NADPH 400 μ M, 25 nM ³H-cortisona y 0.007% de Triton X-100. Las placas fueron incubadas a 37 °C por una hora. Las reacciones fueron neutralizadas por la adición de 40 μ L de perlas SPA recubiertas con anti-ratón que habían sido preincubadas con carbenoxolona 10 μ M y un anticuerpo monoclonal específico de cortisol. Las placas neutralizadas fueron incubadas por un mínimo de 30 minutos a TA antes de la lectura en un contador de cintilación Topcount. Los controles sin lisado, lisado inhibido; y sin mAb se corrieron rutinariamente. Aproximadamente 30% de cortisona de entrada fue reducida por 11 β HSD1 en la reacción no inhibida bajo estas condiciones.

Los compuestos de prueba que tienen un valor IC₅₀ de menos de aproximadamente 20 μ M de acuerdo con este ensayo se consideraron activos.

Ejemplo B

Ensayos basados en células para la actividad de HSD

Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) fueron aisladas de voluntarios humanos normales mediante centrifugación de densidad de Ficoll. Las células fueron colocadas en placa a 4×10^5 células/agujero en 200 μ L de medio de AIM V (Gibco-BRL) en placas de 96 agujeros. Las células fueron
5 estimuladas durante la noche con 50 ng/mL de IL-4 humano recombinante (R&D Systems). La mañana siguiente, se agregó cortisona 200 nM (Sigma) en la presencia o ausencia de varias concentraciones del compuesto. Las células fueron incubadas por 48 horas y luego los sobrenadantes fueron recolectados. La conversión de cortisona a cortisol se determinó mediante una ELISA
10 disponible comercialmente (Assay Design).

Los compuestos de prueba que tienen un valor IC_{50} de menos de aproximadamente 20 μ M de acuerdo con este ensayo se consideraron activos.

15

Ejemplo C

Ensayo celular para evaluar el antagonismo de MR

20 Los ensayos para el antagonismo de MR se pueden realizar esencialmente como se describe (Jausons-Loffreda et al. J Biolumin y Chemilumin, 1994, 9: 217-221). Brevemente, células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) son co-transfectadas con tres plásmidos: 1) uno diseñado para expresar una proteína de fusión del dominio de enlace a ADN GAL4 y el dominio de
25 enlace de ligando al receptor mineralocorticoide, 2) uno que contiene la secuencia de activación ascendente de GAL4 posicionada aguas arriba de un gen reportero de luciferasa de luciémaga (pFR-LUC, Stratagene, Inc.), y 3) uno que contiene el gen reportero de luciferasa Renilla clonado aguas abajo de un promotor de timidina quinasa (Promega). Las transfecciones fueron realizadas
30 usando el reactivo FuGENE6 (Roche). Las células transfectadas están típicamente listas para uso en ensayos posteriores 24 horas post-transfección.

Con el fin de evaluar la habilidad de un compuesto para antagonizar el MR, los compuestos de prueba se diluyen en medio de cultivo celular (E-MEM,
35 10% de FBS despojado de carbón, L-glutamina 2 mM) suplementado con aldosterona 1 nM y se aplican a las células transfectadas por 16-18 horas. Después de la incubación de las células con el compuesto de prueba y

aldosterona, se determina la actividad de la luciferasa de luciémaga (indicativa de agonismo de MR por la aldosterona) y luciferaza Renilla (control de normalización) usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo (Promega). El antagonismo del receptor mineralocorticoide se determina
5 monitoreando la habilidad de un compuesto de prueba para atenuar la actividad de luciferasa de luciémaga inducida por aldosterona.

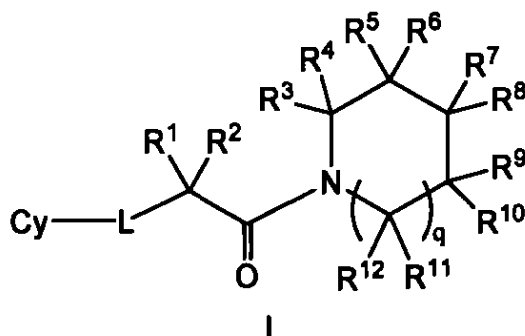
Los compuestos que tienen un IC_{50} de 100 μM o menos son considerados activos.

10

Varias modificaciones de la invención, además de las descritas aquí, serán obvias para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Se pretende que tales modificaciones también estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes,
15 solicitudes de patente, y publicaciones, citadas en la presente solicitud están incorporadas aquí para referencia en su totalidad.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de Formula I:



o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L está ausente, es $(CR^{13}R^{14})_m$, $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nSO(CR^{13}R^{14})_p$, $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$, o $(CR^{13}R^{14})_nNR^{15}(CR^{13}R^{14})_p$;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halo, $C(O)OR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} son cada uno, independientemente, H o -W'-X'-Y'-Z';

o R^3 y R^4 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z'';

o R^5 y R^6 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^7 y R^8 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^9 y R^{10} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^3 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^3 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^3 y R^8 juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^5 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^5 y R^{10} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

o R^7 y R^{12} juntos forman un puente de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{13} y R^{14} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

R^{15} es H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OH, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalqueno, cicloalquiloalqueno, heteroarilalqueno, heterocicloalquiloalqueno, arilalquino, cicloalquilalquino, heteroarilalquino, heterocicloalquilalquino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6} ;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenileno C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO_2 , $SONR^e$, o NR^eCONR^f , en donde dicho alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} ,

6, alquinilenilo C₂₋₆ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W-X-Y-Z junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;

en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b y $R^{b'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y $R^{e'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^e y $R^{e'}$ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^f y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^f y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1, o 2;

con las condiciones:

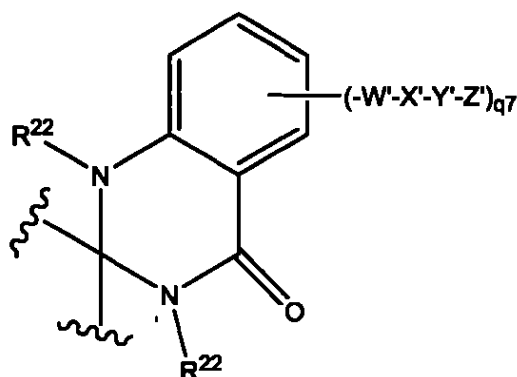
xxx

(a) R^3 y R^4 son ambos diferentes de H, o R^5 y R^6 son ambos diferentes de H, o R^7 y R^8 son ambos diferentes de H, o R^9 y R^{10} son ambos diferentes de H;

(b) cuando q es 1 y uno de R^7 y R^8 es fenilo, entonces el otro de R^7 y R^8 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, o cicloalquilo,

(c) cuando q es 1 y uno de R^7 y R^8 es OH, entonces el otro de R^7 y R^8 es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo; y

(d) cuando q es 1, entonces R^7 y R^8 junto con el carbono al cual están unidos forman una mitad diferente a la que tiene la estructura:



en donde cada R^{22} es independientemente, H o $-W'-X'-Y'-Z'$, y en donde q7 es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W-X-Y-Z$.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 $-W-X-Y-Z$.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 halo, CN, cianoalquilo, o piridilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy está sustituido.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L está ausente.
7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es $(CR^6R^7)_nO(CR^6R^7)_p$ o $(CR^6R^7)_nS(CR^6R^7)_p$.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es S.
9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde L es O.
10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 son ambos metilo.
11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4} , nitro, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{10-} , haloalcoxi C_{1-4} , OH, alcoxialquilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(=NCN)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo,

heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C₁₋₆), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxialquilo C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cC(O)R^d, NR^cS(O)₂R^d, (C₁₋₄ alquil)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxialquilo C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo o piridilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W'-X'-Y'-Z' es halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, heteroarilo, arilo sustituido por halo, heteroarilo sustituido por halo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³ y R⁴ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 -W''-X''-Y''-Z''.

16. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20

miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

17. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^7 y R^8 junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

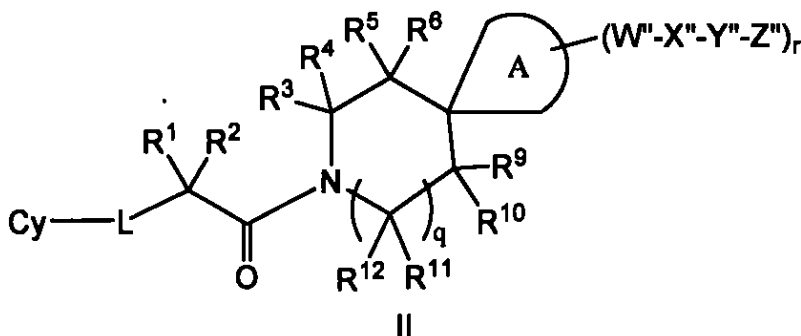
18. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^9 y R^{10} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

19. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^{11} y R^{12} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-X''-Y''-Z''$.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en donde q es 1.

21. El compuesto de la reivindicación 1 en donde q es 0.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula II:

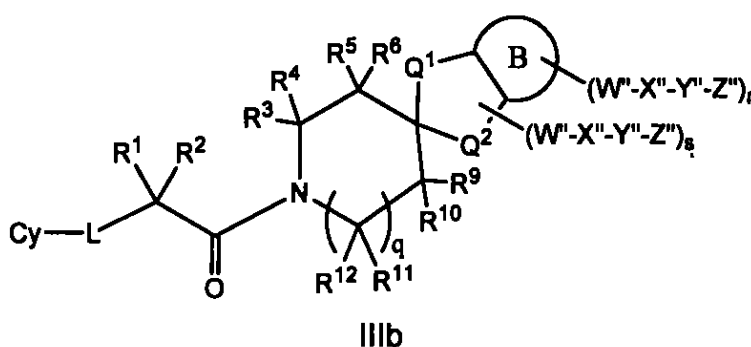
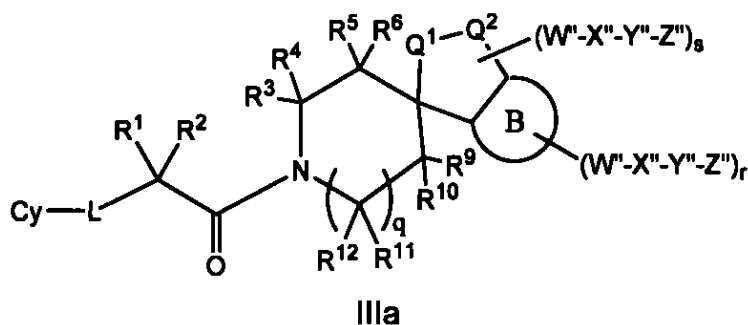


en donde:

el anillo A es un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros; y

r es 0, 1 o 2.

23. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula IIIa o IIIb:



en donde:

el anillo B es un grupo arilo fusionado de 5 o 6 miembros o heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros;

Q¹ es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

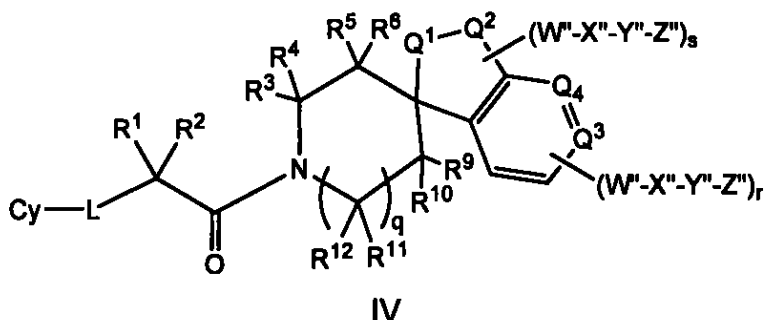
Q² es O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂, o SO₂NH;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2; y

la suma de r y s es 0, 1 o 2.

24. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula IV:



en donde:

Q^1 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente, CH o N;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2; y

la suma de r y s es 0, 1 o 2.

25. El compuesto de la reivindicación 24 en donde Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

26. El compuesto de la reivindicación 24 en donde Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, o SO_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

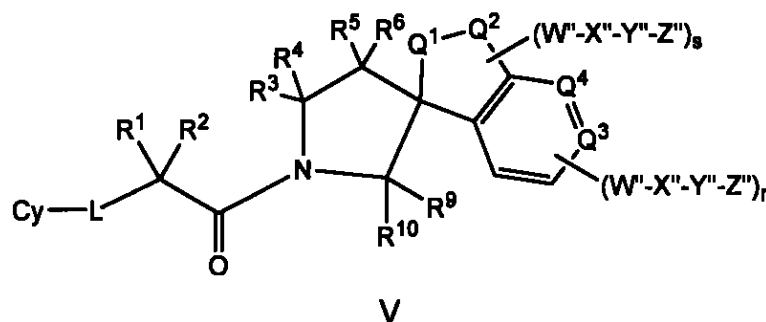
27. El compuesto de la reivindicación 24 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

28. El compuesto de la reivindicación 24 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH, o CH_2 , en donde cada uno de NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

29. El compuesto de la reivindicación 24 en donde uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en donde dicho CONH está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

30. El compuesto de la reivindicación 24 en donde Q^3 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

31. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Formula V:



en donde:

Q^1 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 , o SO_2NH ;

Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente, CH o N,
 r es 0, 1 o 2;
 s es 0, 1 o 2; y
la suma de r y s es 0, 1 o 2.

32. El compuesto de la reivindicación 31 en donde Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

33. El compuesto de la reivindicación 31 en donde Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, o SO_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

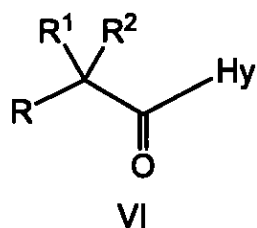
34. El compuesto de la reivindicación 31 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

35. El compuesto de la reivindicación 31 en donde uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH, o CH_2 , en donde cada uno de dicho NH y CH_2 está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

36. El compuesto de la reivindicación 31 en donde uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en donde dicho CONH está opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

37. El compuesto de la reivindicación 31 en donde Q^3 es CH opcionalmente sustituido por $-W''-X''-Y''-Z''$.

38. Un compuesto de Formula VI:



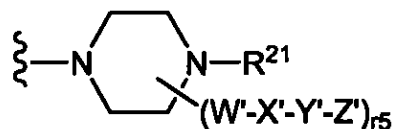
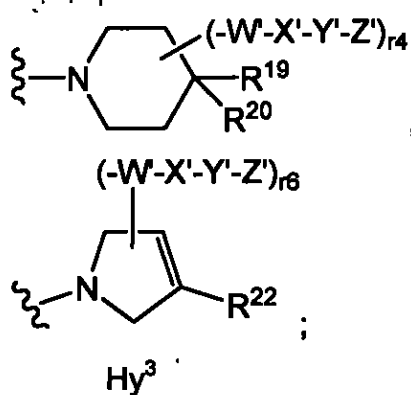
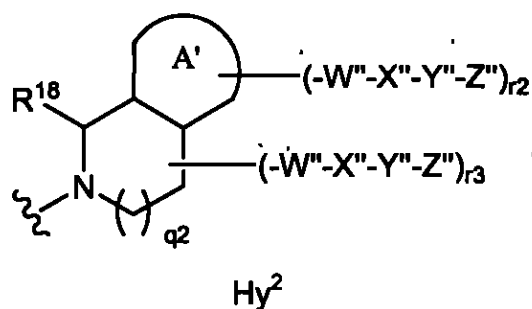
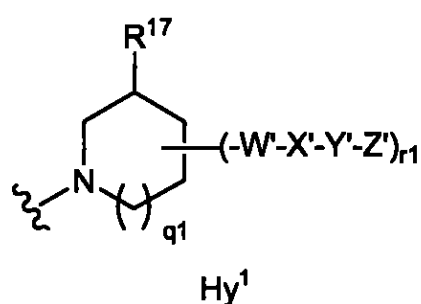
o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

R es fenilo, Cy-S-, Cy-(CR¹³R¹⁴)_m-S- o Cy¹-(CR¹³R¹⁴)_m-, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

Cy¹ es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

Hy es:



R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halo, $C(O)OR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

R^{13} y R^{14} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

R^{17} es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{18} es H o $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{19} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

R^{20} es H o $-W'-X'-Y'-Z'$;

R^{21} es H o $-W-X-Y-Z$;

R^{22} es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más $-W''-X''-Y''-Z''$;

el anillo A' es un grupo arilo fusionado de 5 o 6 miembros o heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, un grupo cicloalquilo de 3-14 miembros o un grupo heterocicloalquilo fusionado de 3-14 miembros;

W , W' y W'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, COO, CONR^e, SO, SO_2 , SONR^e, o NR^eCONR^f , en donde cicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_2 .

7

6, alquinilenilo C₂₋₆ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquiloalkenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;

Y, Y' y Y'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C₁₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₆, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO₂, SONR^e, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C₁₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₆ está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(=NCN)NR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' junto con el átomo al cual ambos están unidos opcionalmente forman un grupo cicloalquilo de 3-20 miembros o

grupo heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en donde -W-X-Y-Z es diferente de H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' es diferente de H;

en donde -W''-X''-Y''-Z'' es diferente de H;

R^a y R^{a'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^{c'} y R^{d'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^{c'} y R^{d'} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

m es 1, 2, 3 o 4;

r_1 , r_2 , r_3 , r_4 y r_6 son cada uno, independientemente, 0, 1, 2 o 3;

r_5 es 1, 2, 3 o 4; y

q_1 y q_2 son cada uno, independientemente, 0, 1, o 2;

con las condiciones:

(a) cuando el anillo A' es fenilo, R^{18} es diferente de $COOR^a$ o $C(O)NR^cR^d$;

(b) cuando R^{19} es fenilo, R^{20} es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, o cicloalquilo; y

(c) cuando R^{20} es OH, R^{19} es diferente de 3-(trifluorometil)-fenilo.

39. Un compuesto seleccionado de:

{(1S)-2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il}metanol;

2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

6-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina;

3-fenil-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]piperidina;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidina];

2-metil-1-fenil-4-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]piperazina;

2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol;

287

3-(3-clorofenil)-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina;
 1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 ((1S)-2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-
 il)metanol;
 2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 6-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina;
 3-fenil-1-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]piperidina;
 1'-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidina];
 2-metil-1-fenil-4-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]piperazina;
 2-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-
 benzo[e]isoindol;
 3-(3-fluorofenil)-1-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]pirrolidina;
 1'-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-
 3-ona;
 ((1S)-2-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-1-il)metanol;
 2-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina;
 6-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-
 c]piridina;
 3-fenil-1-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]piperidina;
 1'-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]-1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-
 piperidina];
 2-metil-1-fenil-4-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]piperazina;
 2-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-
 benzo[e]isoindol,
 3-(3-fluorofenil)-1-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]pirrolidina;
 1'-[2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]benzonitrilo;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonnitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonnitrilo;

1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

(1R)-1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona,

(1R)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

(4aR,8aS)-2-{2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil}decahidroisoquinolina;

1'-[2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-metoxifenil)piperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-trifluorometilfenil)piperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-fluorofenil)piperidin-4-ol;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]azepan;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol;

3-{1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-metil-4-fenilpiperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-(2-metilfenil)piperidina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3-(2-feniletil)pirrolidina;

3-(3-clorofenil)-1-[2-(3-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina;

4-{1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina;

3-(3-clorofenil)-1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidina;

4-{1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-metilpropanoil]pirrolidin-3-il}piridina;

1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-fenilpirrolidin-2-il}metanol;

{(2S,4R)-1-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-4-fenilpirrolidin-2-

il}metanol;

2-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromen[3,4-c]pirrol,

(1R)-1'-(2-metil-2-piridin-3-ilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metilo 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Propil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Isobutil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Isopropil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Etil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

(1R)-1'-(2-metil-2-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(etilosulfonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(butilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-metil-2-{4-[4-(trifluorometil)sulfonil]piperazin-1-il}fenil}propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(acetilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-metil-2-{4-[4-(propionilpiperazin-1-il)fenil]propanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-{4-[4-(isobutirilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-metil-2-{4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil}propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

ter-butil 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanoato;

ácido 3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-3-metil-4-oxobutanóico;

3-(4-clorofenil)-4-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-N,N,3-trimetil-4-oxobutanamida;

(1R)-1'-(2-metil-2-fenoxipropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-metil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1-il)etoxi]benzonitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1-il)etoxi]fenil}acetónitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1-il)etoxi]fenil}acetónitrilo;

1'-[2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

ter-butil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Clorhidrato de (1R)-1'-[2-metil-2-(4-piperazin-1-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato;

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3-fenilpiperazina;

1'-[2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dietilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida; y

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dietilpiridin-2-carboxamida, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 38, o 39 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



100

MODELO DE UTILIDAD []

- COMPLETA [X]**

INCOMPLETA []

◆	Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	[]
◆	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]
◆	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	[]
◆	Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]

INCOMPLETA []

◆	Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado	[]
◆	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]
◆	Representación gráfica del esquema trazado	[]
◆	Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]

INCOMPLETA []

~~sable~~

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax 350 52 20
E-mail. info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

225216

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor (a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

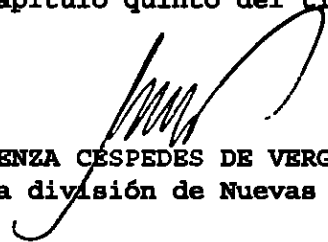
REFERENCIA	Radicación No.	06 128789
	Solicitud internacional	PCT/US2005/022411
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1924

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09-FEB. 2007
adpa10