

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

25/8
316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128789.-00008-6650

Fecha: 2010-08-09 17:08:20 Dep. 2020 DIP. NUEVAS CR
Tra 11 PATENTE IYI Evs 378 FASE NACIONAL I
Act. 444 RESPUESTA AL QUE Folios 138

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-INCYTE CORPORATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS".-Clase A61K 31/495.-Expediente número 06-128.789.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 26 de Marzo de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **923** bajo los acápites de Claridad y Novedad, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones hechas a la solicitud en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Así como
en el auto
del 26/3/10

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el **capítulo descriptivo** de la solicitud:

- En respuesta a la objeción de claridad expuesta por el señor Examinador en su Concepto Técnico, el solicitante ha decidido incluir un párrafo (página 13 de la descripción) en el que se hace alusión a una serie de documentos que hacen parte del arte previo y que divulgan información técnica relacionada con la solicitud de patente en cuestión (ver numeral 4 del presente escrito);

- En la página 45 de la descripción presentada originalmente (página 46 del nuevo documento), y específicamente en el párrafo correspondiente a la explicación del esquema de reacción 5, se reemplazó el término "7" por el término "14". Dicha modificación obedece a la corrección de un evidente error cometido durante la redacción del documento en cuestión, toda vez que del atento análisis del esquema

347
347

Q^{1A} y Q^{2A} . A éste respecto resulta de gran importancia resaltar que las definiciones de Q^{1A} y Q^{2A} corresponden exactamente a las definiciones de Q^1 y Q^2 , exceptuando que las opciones CONH y NH han sido eliminadas de la variable Q^{2A} ; y

iii) Se adicionaron los significados específicos para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, lo anterior de conformidad con lo especificado en las páginas 36 y 37 de la descripción presentada originalmente.

- Las nuevas reivindicaciones 2 a 6 corresponden a las reivindicaciones 2 a 6 presentadas actualmente, en las cuales únicamente se adicionó la frase "*o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo*", lo cual presenta adecuado sustento, por ejemplo, en la página 14 de la descripción;

- La nueva reivindicación 7 se encuentra dirigida a especificar que los significados preferidos de la variable L de acuerdo con la reivindicación 1 son $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$ y $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$;

- Las nuevas reivindicaciones 8 a 14 corresponden a las reivindicaciones 8 a 14 presentadas actualmente, en las cuales únicamente se adicionó la frase "*o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo*", lo cual presenta adecuado sustento, por ejemplo, en la página 14 de la descripción;

- La nueva reivindicación 15 corresponde básicamente a la reivindicación 23 presentada actualmente, en la cual sin embargo se reemplazaron las variables Q^1 y Q^2 por Q^{1A} y Q^{2A} , respectivamente. En este sentido, me permito señalar que las definiciones de Q^{1A} y Q^{2A} corresponden exactamente a las definiciones de Q^1 y Q^2 , exceptuando que las opciones CONH y NH han sido eliminadas de la variable Q^{2A} ;

- Las nuevas reivindicaciones 16 a 29 corresponden a las reivindicaciones 24 a 37 presentadas actualmente, en las cuales únicamente se adicionó la frase "*o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo*", lo cual presenta adecuado sustento, por ejemplo, en la página 14 de la descripción;

- La nueva reivindicación 30 corresponde a la reivindicación 39 presentada actualmente, en la cual, sin embargo, se eliminaron los compuestos que ya no caen dentro del alcance de la nueva reivindicación 1 y se corrigió el nombre del compuesto correspondiente al ejemplo 29 de la descripción; y,

877-893 describen derivados de 1-(8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-il)piperazina como inhibidores de farnesil transferasa. Leonardi y compañeros, J. Med. Chem., 1999, 42, 427-37 describen derivados de 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolin como antagonistas del adrenoreceptor alfa-1."

Como puede verse, dicho párrafo está dirigido únicamente a describir una serie de documentos adicionales que hacen parte del estado de la técnica anterior, pero de ninguna manera amplía el alcance de protección de la solicitud de patente en cuestión.

Reivindicaciones

ii) La reivindicación 1 carece de concisión debido a que se reclama un número demasiado alto de alternativas posibles dentro de la misma. Adicionalmente, el uso de términos como "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterocicloalquilo", da lugar a un número indeterminado de compuestos ya que no se delimita el tamaño de los anillos, y el tipo, cantidad y posición de los heteroátomos"

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente escrito, me permito señalar que el alcance de las variables Cy, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² que hacen parte de la fórmula química general (I) ha sido drásticamente limitado. Así mismo, me permito resaltar una vez más ante ese Despacho que en la reivindicación 1 se han definido los términos 'arilo', 'heteroarilo', 'cicloalquilo' y 'heterocicloalquilo' de conformidad con lo establecido en las páginas 36 y 37 de la descripción presentada originalmente.

Visto lo anterior y de conformidad con las modificaciones realizadas a la solicitud en cuestión, me permito manifestar que la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en los Artículos 28 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. ANÁLISIS DE LA NOVEDAD

Ahora bien, el señor Examinador ha objetado la novedad de la presente solicitud con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → CO 2006122706

(D2) → CO 200659289

compuesto químico que caiga dentro del alcance de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con lo establecido en el Manual Andino de Patentes, -una guía práctica que no constituye un marco normativo para el estudio y análisis de patentabilidad de una solicitud en trámite, pero que es una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina, y que por lo tanto permite evaluar de manera razonable e imparcial los requisitos de patentabilidad requeridos para la concesión de una patente-,:

"Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. (Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general."

Por lo tanto, a la luz de las disposiciones brindadas en el Manual Andino de Patentes es absolutamente claro que ninguno de los documentos D1 y D2 destruye la novedad de la presente invención, la cual por ende cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

c) Por último, considero de gran importancia destacar que el cuadro comparativo presentado por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **923**, - en el cual supuestamente se comparan las características esenciales de la solicitud de patente en cuestión con las enseñanzas de D1 y D2-, de ninguna manera corresponde a una prueba de que la presente invención carece de novedad frente a las enseñanzas de tales anterioridades, **toda vez que en dicho cuadro de ninguna manera se muestra una combinación de posibles significados de las variables que hacen parte de los compuestos enseñados en D1 ó en D2 que sea explícitamente divulgada en tales anterioridades**. Contrario a esto, dicho cuadro es el resultado de haber escogido los significados de las variables que hacen parte de los compuestos enseñados en D1 ó D2 teniendo como único punto de partida las enseñanzas de la solicitud de patente en cuestión.

Visto lo anterior, me permito manifestar que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, razón por la cual atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de sus objeciones a éste respecto.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (c) con: 39690713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (a) mismo en este escrito.

Art. 84 C. P. C. Decreto. 2202/88 mod. 36)

19 JUL. 2010

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 55,257
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 06-128789-00508-0000

Fecha: 2010-08-03 17:08:20 Dep. 2000 DE INNOVADOR
TALL 11 PATENTE Nº. 06-078-PA SEPARACIONALI
Nº. 444 RESPUESTAREQUEE Folio 100

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817704	06/07/2010	14,263,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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.

COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

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.

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 también 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.

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

contribuyente importante a la morbilidad y mortalidad en la falla cardiaca 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 mARN 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

principalmente en tejidos objetivos de mineralocorticoide tales como riñón, placenta, colon y glándula salivar, actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD que cataliza 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 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 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 en el 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 volumen e hipertensión (Bhargava et al., (2001), Endo 142: 1587-1594).

En humanos, las concentraciones de aldosterona elevadas están asociados con la disfunción endotelial, infarto al miocardio, atrofia ventricular izquierda, y muerte. En intentos por modular estos efectos de enfermedad, se 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-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 retornan a los niveles de línea basal con terapia crónica (conocida como "escape de aldosterona"). En forma importante, la co-administración del antagonista de

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.

Las mutaciones de cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD están asociadas con la patología humana. Por ejemplo, la 11 β HSD2 está expresada en tejidos sensibles a la aldosterona tal como el nefrón distal, glándula salival, y mucosa colónica en donde su 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 11 β HSD2 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, hipercalemia, y retención de sodio (Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). Asimismo, las mutaciones en 11 β HSD1, 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 bajas. 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).

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

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 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

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 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).

Soporte adicional para esta noción vienen de estudios en modelos transgénicos de ratón. La sobreexpresión específica adiposa de 11β HSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratón produce un fenotipo destacadamente reminiscente al síndrome metabólico humano (Masuzaki et al. (2001) *Science* 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 11β HSD1 en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a la observada en la obesidad humana (Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión mediada por 11β HSD1 local del glucocorticoide inerte al glucocorticoide activo puede tener influencias profundas en la sensibilidad a la insulina corporal total.

Basado en estos datos, se predeciría que la pérdida de 11β 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 11β HSD1 producidos mediante recombinación homóloga (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 11β HSD1 codifica la única actividad capaz de generar corticosterona activa a partir de 11-deshidrocorticosterona inerte. Los ratones deficientes de 11β 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

(triglicéridos disminuidos y HDL cardio protector aumentado). Adicionalmente, estos animales muestran 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.

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).

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).

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

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 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.

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.

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

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.

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

medida la de la cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). La significancia funcional de 11β 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 11β HSD1 en el ojo reduce las concentraciones de glucocorticoide local e IOP, produciendo efectos benéficos en el manejo del glaucoma y otros trastornos visuales.

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. (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 $aP2-11\beta$ 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. 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 marcadamente elevados en ratones transgénicos $aP2-11\beta$ HSD1, como son de angiotensina II y aldosterona (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas porbablemente impulsan la presión sanguínea observada en ratones transgénicos $aP2-11\beta$ HSD1. El tratamiento de estos ratones con dosis 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 11β HSD1. Así, se predice que la inhibición de 11β HSD1 y reducción en los niveles de glucocorticoide adiposo y/o hepático tiene efectos benéficos en la hipertensión y los trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

F. Enfermedad ósea

Los glucocorticoides pueden tener efectos adversos 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.

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 11β 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.

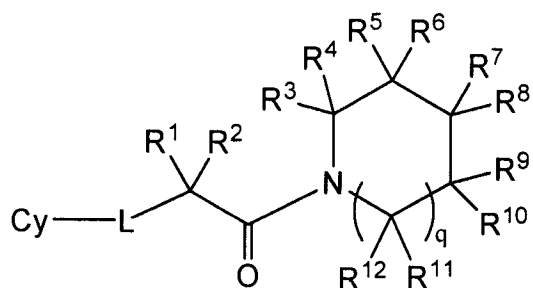
Como se evidencia aquí, hay una necesidad continua de fármacos nuevos y mejorados que marcan 11β HSD1 y/o MR. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí ayudan a cumplir esta y otras necesidades.

Las siguientes referencias también son citadas debido a que son de interés con respecto a los antecedentes de la invención. US 4,439,606 describe compuestos de piperazina útiles en el tratamiento de la arteriosclerosis al inhibir la acil Co-A-colesterol acil transferasa grasa (ACAT). US 5,668,138 describe compuestos de piperazina útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores sigma, tales como desórdenes motores. US 5,614,534 describe derivados de β,β -dimetil-4-piperidintanamina como inhibidores de la biosíntesis del colesterol. US 5,981,754 describe 4-aril-1-fenilalquil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas que tienen actividad neurotrópica y neuroprotectiva. DE 2623579 describe derivados de tienopiridina que actúan como anti-inflamatorios e inhiben la agregación de plaquetas de la sangre. Moeller y compañeros, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1058-67 describe la evidencia de la transferencia electrónica intramolecular en oxidaciones de amida anódica en la presencia de anillos de electrones. Mallams y compañeros, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 877-893 describe derivados de 1-(8-cloro-6,11-dihidro-

farnesil transferasa. Leonardi y compañeros, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 427-37 describe derivados de 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolin como antagonistas del adrenoreceptor alfa-1.

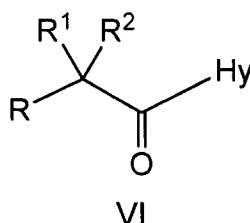
RESUMEN DE LA INVENCION

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.

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.

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.

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.

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

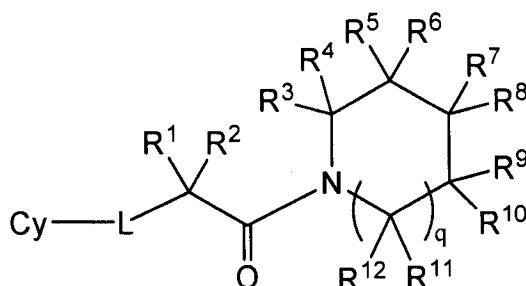
La presente invención provee además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o expresión de 11 β HSD1 o MR.

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

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

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



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 $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_m$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{S}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{SO}_2(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{SO}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$,

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} , y 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} , 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} 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_{2-8} ;

X, X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-8} , alquenilenilo C_{2-8} , alquinilenilo C_{2-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ariloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroariloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, arilalquilenilo, cicloalquilalquilenilo, heteroariloalquilenilo, heterocicloalquilalquilenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, 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_{2-8} ;

Y, Y' y Y'' 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

C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆ 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 C₂₋₆, 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 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 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 C_{1-6} , 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;

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, 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;

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.

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.

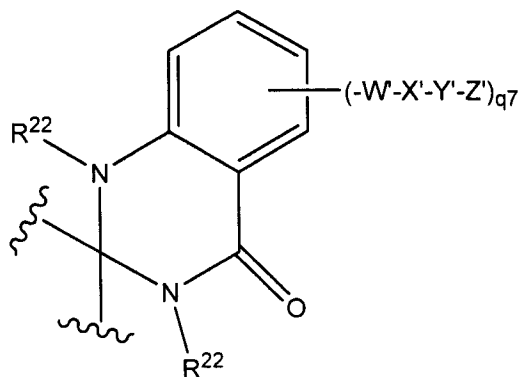
En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son ambos diferentes de H.

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

En algunas realizaciones, cuando q es 1 y uno de R^7 y R^8 es fenilo, 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;

En algunas realizaciones, cuando q es 1 y uno de R^7 y R^8 es OH, el

En algunas realizaciones, cuando q es 1, 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.

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

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 $-W-X-Y-Z$.

En algunas realizaciones, Cy es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 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, Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 halo, CN, cianoalquilo, o piridilo.

En algunas realizaciones, Cy está sustituido.

En algunas realizaciones, L está ausente.

En algunas realizaciones, L es $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_m$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{S}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{S}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{SO}_2(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{CO}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$, o $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{NR}^8(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p$.

En algunas realizaciones, L es $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$ o $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{S}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$.

En algunas realizaciones, L es S o SCH_2 .

En algunas realizaciones, L es S.

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.

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

En algunas realizaciones, $-\text{W-X-Y-Z}$ 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} , $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NCN})\text{NR}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, ariloalquenilo, ariloalquinilo, 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, 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, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, (alquilo C_{1-4})sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

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.

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.

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;

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_{1-6}), 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.

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} .

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 $-W''-X''-Y''-Z''$.

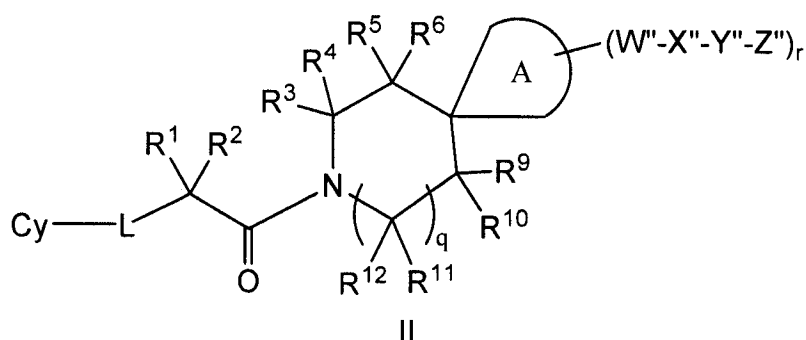
En algunas realizaciones, R^9 y R^{10} junto con el átomo de C al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo de 4-20 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido por 1 o 2 $-W''-$

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 $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, q es 1.

En algunas realizaciones, q es 0.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen 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, y las variables restantes están definidas aquí anteriormente.

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

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

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.

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.

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 fusionado 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} , alquilenileno 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} , alquilenileno 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_{2-8} ;

X , X' y X'' son cada uno, independientemente, ausente, alquilenilo C_{1-8} , alquilenileno C_{2-8} , alquinilenilo C_{2-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo,

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;

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.

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 $C(O)NR^cR^d$;

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 .

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.

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 $-W''-X''-Y''-Z''$.

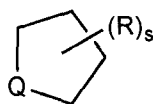
En varios sitios de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención están revelados en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada una y toda subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6} " está específicamente destinado para revelar individualmente metilo, etilo, alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , y alquilo C_6 .

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, 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 átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo 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.

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, cuando un sustituyente opcionalmente multiple

387



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. 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

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.

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.

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.

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.

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.

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, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones, grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Como se usa aquí, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo 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 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, norcarnilo, adamantilo, y similares. También se incluyen en la 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 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, pirrilo, 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 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 aproximadamente 14, 3 a

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, tetrahidrofurano, 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.

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.

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.

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 recrystalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido formador de sal, ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido

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 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.

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.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol.

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.

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.

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 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

similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales 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.

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.

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.

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.

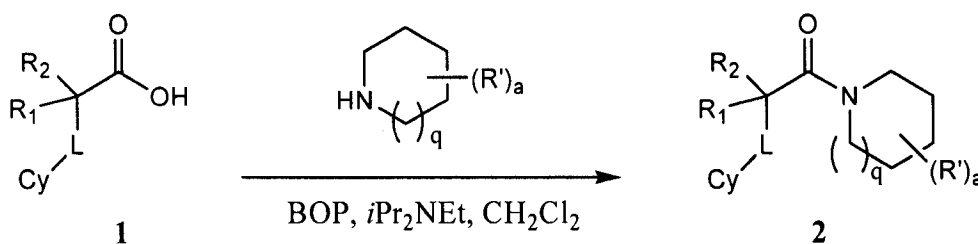
Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por el

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.

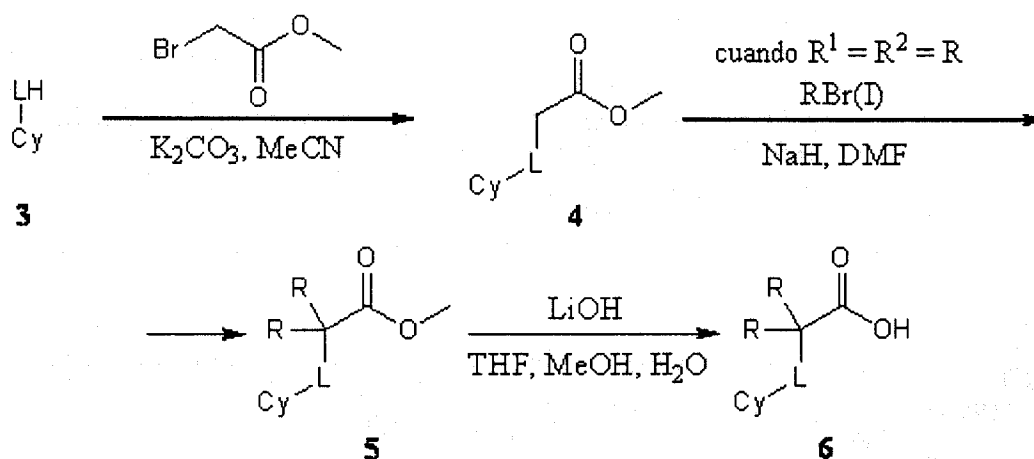
Una serie de carboxamidas de formula 2 se preparan mediante el método indicado en el Esquema 1. Los ácidos carboxílicos 1 pueden ser acoplados a una amina cíclica (e.g., piperidina, pirrolidina, etc. en donde a es e.g., 0 a 10 y R' representa cualquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, o R¹²) usando un reactivo de acoplamiento tal como BOP para dar los productos 2 deseados.

Esquema 1



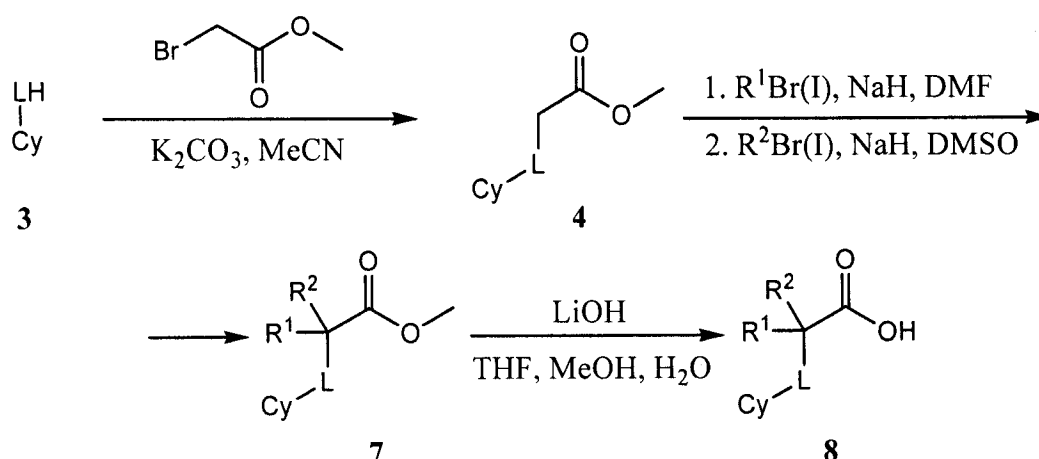
Una serie de ácidos carboxílicos de formula 6 (en donde L puede ser S, O, etc) se puede preparar de acuerdo con el método indicado en el Esquema 2. La reacción del tiol o alcohol apropiado 3 con bromoacetato de metilo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o sodio, trietilamina o hidruro 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.

Esquema 2



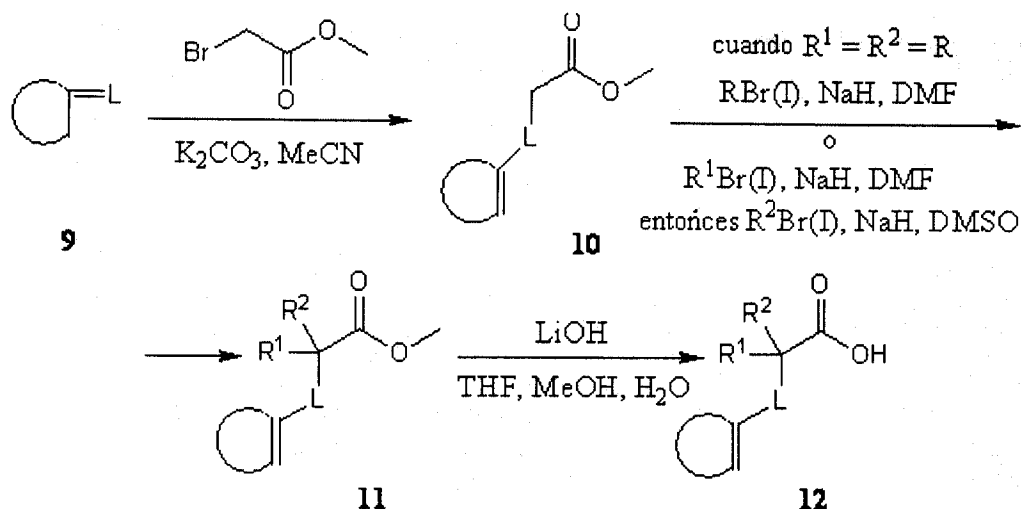
Cuando R^1 es diferente de R^2 , los pasos de alquilación pueden tener lugar secuencialmente como se muestra en el Esquema 3. La alquilación de éteres o tioéteres **4** con un equivalente del bromuro o yoduro apropiado $\text{R}^1\text{Br(I)}$ en la presencia de NaH o LDA o LiHMDS en DMF o THF , seguido por una segunda alquilación con $\text{R}^2\text{Br(I)}$ en la presencia de NaH y DMSO provee metil ésteres **7**, que a la hidrólisis básica produce los ácidos carboxílicos deseados **8**.

Esquema 3



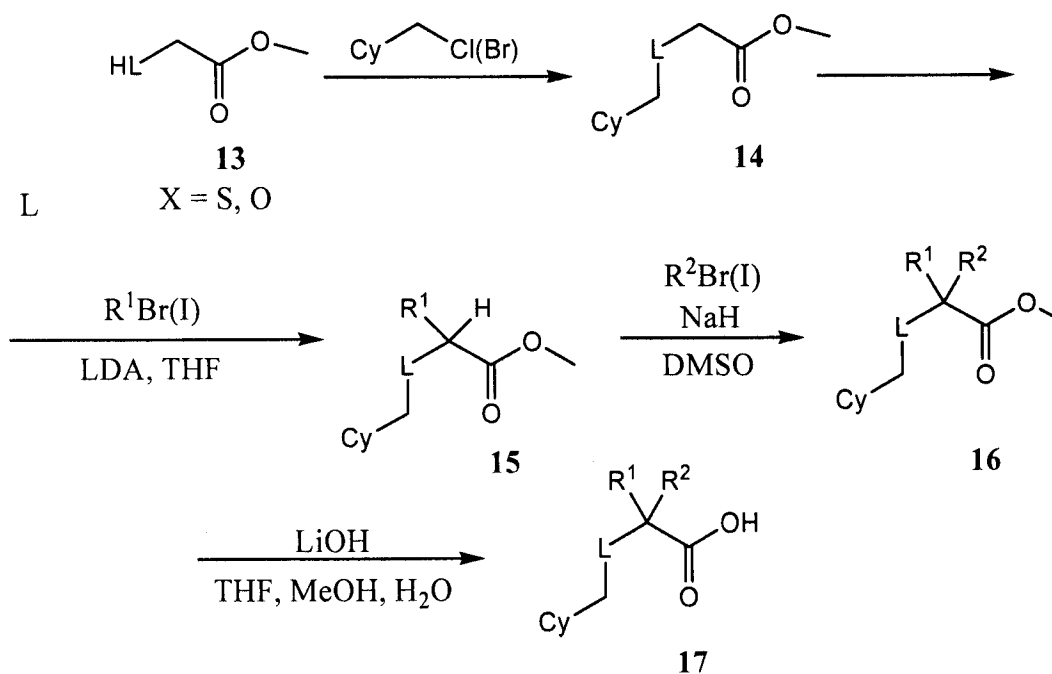
Alternativamente, partiendo de la cetona o tiocetona cíclica apropiada (aromática o heteroaromática) **9** y siguiendo el Esquema 4, se puede preparar una serie de ácidos carboxílicos de fórmula **12**.

Esquema 4



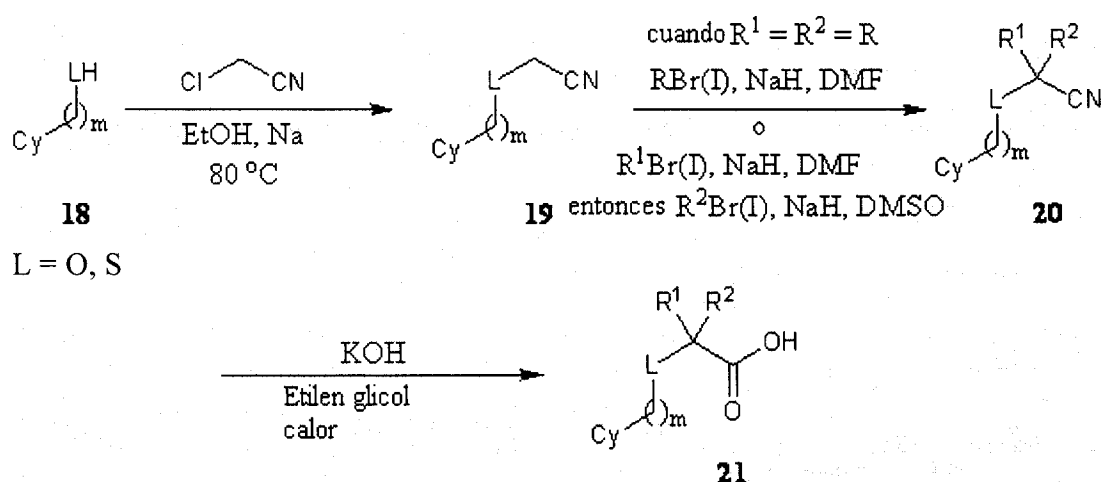
Una serie de ácidos carboxílicos de formula **17**, en donde $\text{L} = \text{O}, \text{S}$, etc., se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 5. La O- o S-alkilación de los compuestos **13** con un cloruro o bromuro adecuado provee metil ésteres **14**. La alquilación de **14** con 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**. Finalmente, la hidrólisis básica produce los ácidos carboxílicos deseados **17**.

Esquema 5



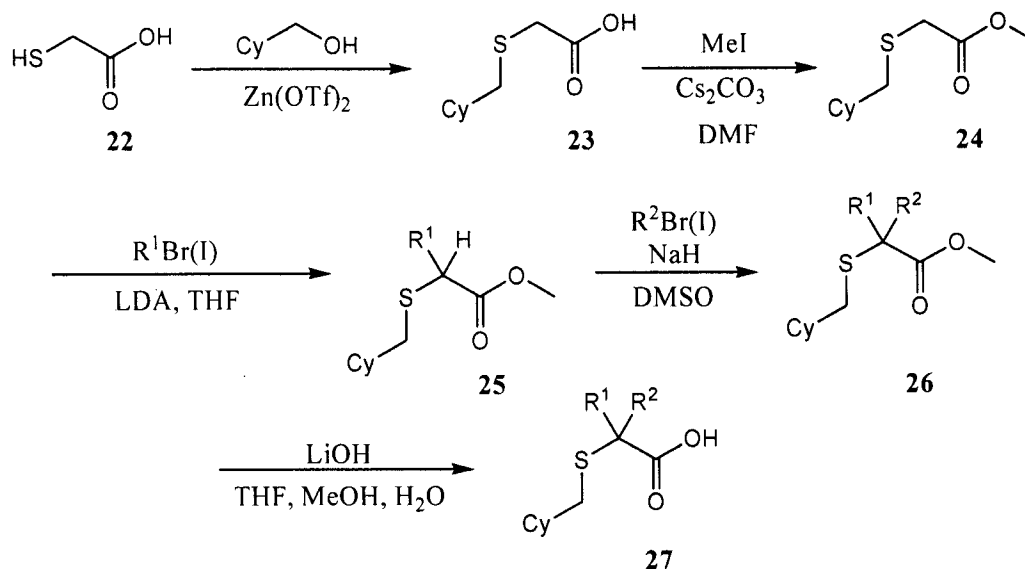
Alternativamente, una serie de ácidos carbílicos de fórmula **21** (en donde L = O, S, etc., y m = 1 o 2), se puede preparar de acuerdo con el esquema 6. La reacción del alcohol o tiol apropiado **18** con cloroacetonitrilo en la presencia de etóxido de sodio bajo condiciones de reflujo provee los nitrilos **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



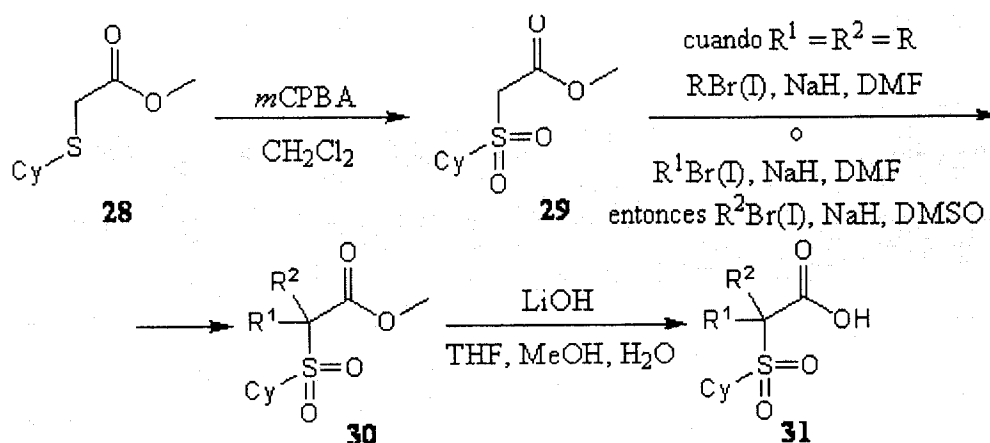
Alternativamente, (tal como cuando Cy es heteroarilo) los ácidos carboxílicos **27** se pueden preparar mediante la reacción del alcohol apropiado con ácido tioglicólico **22** en la presencia de un ácido de Lewis tal como trifluorometanosulfonato de zinc, bajo condiciones de reflujo. Entonces **23** puede ser procesado a los ácidos carboxílicos deseados **27** en la manera estándar como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



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 formula **31**. La misma secuencia (conversión del tioéter a una sulfona) se puede emplear en cualquiera de los Esquemas ya descritos.

Esquema 8



Una serie de ácidos carboxílicos de formula **36** se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 9. El metil éster 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**.