

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-054466- -00000-0000

Fecha: 2007-05-30 16:20:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 388

FORMULARIO ÚNICO 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, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: YAO, Wenqing; HE, Chunhong; ZHUO, Jincong; XU, Meizhong; ZHANG, Colin; QIAN, Ding-Quan; BURNS, David, M. y METCALF, Brian, W.

Dirección: 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348; 34 Overlook Circle, Boothwyn, PA 19348; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19348; 8 Fritze Court, Hockessin, DE 19707; 639 South Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446; 10 Donald Drive, Newark, DE 19702; 7525 Claridge Street, Philadelphia, PA 19111 y 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/040550

Fecha: 09/11/05

Publicación Internacional No. WO 2006/053024 A2

Fecha: 18/05/06

⑥

Título (54)

"COMPUESTOS DE LACTAMA Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"

AG1P9/12//AG1P9/10/ AG1P9/14

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 487/04

AG1K31/52//AG1K31/496//AG1K31/47

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

10/11/04

08/09/05

(31) Número de Solicitud

60/626,617

60/715,020

⑨

Comprobante de Pago No. 07-35,280

Fecha: 7 de Mayo de 2007

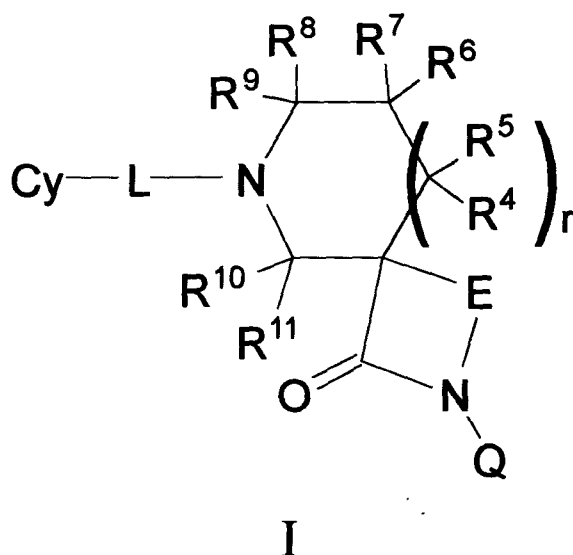
10

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: publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-054466- -00000-0000

Fecha: 2007-05-30 16:20:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 388

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,280
FECHA : MAYO 7 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	0510010-6	64016222	07/05/2007	7,446,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUD	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
TOTAL :			\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth

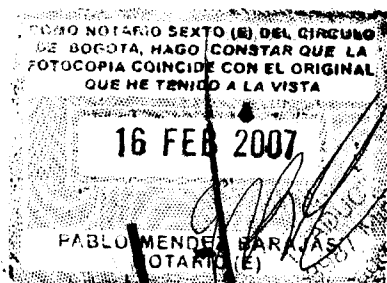
3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el
Condado, Anne Arundel

4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland

6. el 22 de Enero, 2007



Ministerio de Justicia
Resolución 17 de 1981

5

7. por el Secretario de Estado de Maryland

8. Sello	10. Firma
Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland	(Firmado Ilegiblemente)
No. 190799	Secretario de Estado Interino

== =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

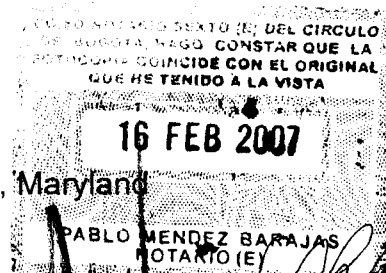
Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland



GABRIEL TRINIDAD ECHEVERRY
REGISTRADOR OFICIAL

MINISTERIO
RELACIONES EXTERIORES

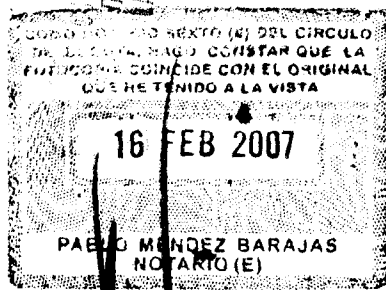
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 FEB 14 12:36

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

565952

Gabriel Echeverri
GOBIERNO DE EMBAJADA
LAS FUENTES INDICADAS



6

El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

== =

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente _____

== =

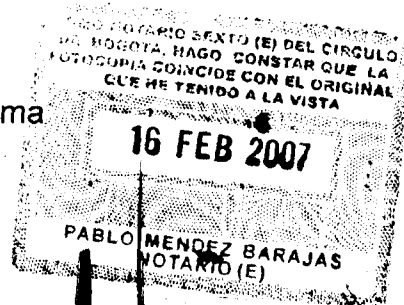
Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

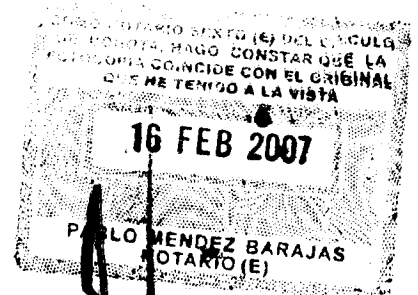
Condado de New Castle, Delaware

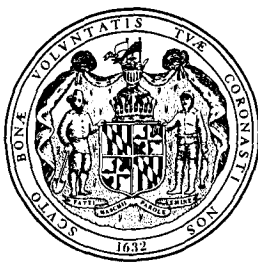


7

Derechos de traducción: \$ 45.000

SECRET
OFFICE OF THE
SECRETARY OF DEFENSE
3001
de agosto de 1983





The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

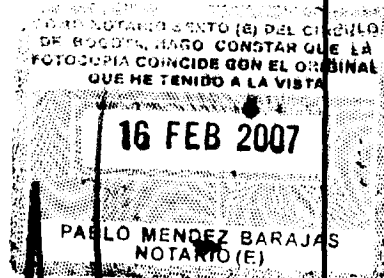
5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal



9. Signature

Dennis C. Hoffe

Interim Secretary of State

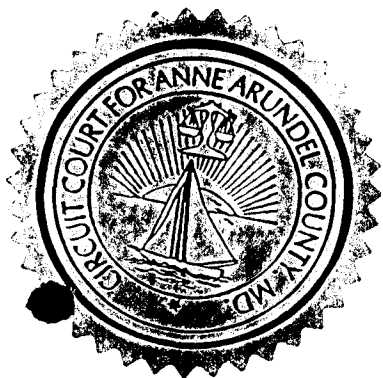


No. 190799

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

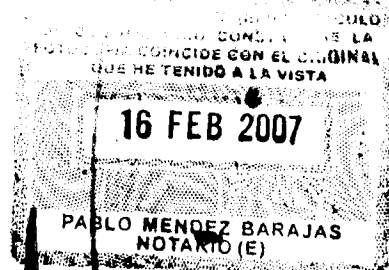
I, **ROBERT P. DUCKWORTH**, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.



Robert P. Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland



Los abajo firmados,

The undersigned,

Incyte Corporation

Una sociedad organizada y existente
bajo las leyes del Estado de
Delaware E.U.A.

con domicilio en

Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designare, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

Incyte Corporation

A corporation organized and existing under
domiciled at the laws of State Delaware, E.U.A

Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880

hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end; to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants as well as defendants,
before the competent judges, with full powers to
make arrangements, to submit to arbitrators, to
desist, to collect, to appeal and, in short, with all such
further powers as may be required, and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

16 FEB 2007

PABLO MENDEZ BARAJA
NOTARIO (E)

JAN 22 2007

My Commission Expires
05/01/2009

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss)
 Condado de New Castle
 Hoy 5 de Enero de 2007, compareció
Patricia A. Schreck, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es CEO y consejero General
 de Inco Corporation
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware
 , domiciliada en la ciudad de Wilmington
 Condado New Castle de

Estado de Delaware
 legalmente constituida para un periodo de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social: conforme a las leyes del Estado de

Delaware,
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en

Estado de Delaware, con fecha , y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware
 County of New Castle
 On this 5 day of January, 2007,
 personally
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the
General Counsel she

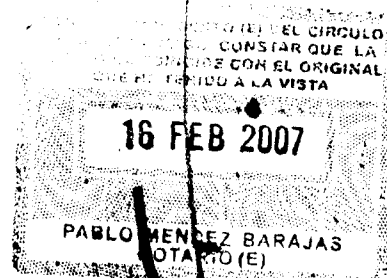
, the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware
 domiciled at the City of Wilmington
 County of New Castle State of Delaware

, legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Delaware; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 , State of Delaware, under date of

, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Barbara A. Temple
 Notary Public, New Castle County, Delaware
 My Commission Expires March 16, 2008



(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Mayo de 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/053024 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/52 (2006.01) **C07D 473/02** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/4747 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/040550

(22) Fecha de Registro Internacional:
9 de Noviembre de 2005 (09.11.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/626,617 10 de Noviembre de 2004 (10.11.2004) US
60/715,020 8 de Septiembre de 2005 (08.09.2005) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **YAO, Wenqing** [US/US]; 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348 (US). **HE, Chunhong** [CN/US]; 34 Overlook Circle, Boothwyn, PA 19348 (US). **ZHUO, Jincong** [CN/US]; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19348 (US). **XU, Meizhong** [CN/US]; 8 Fritze Court, Hockessin, DE 19707 (US). **ZHANG, Colin** [CN/US]; 639 South Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US). **QIAN, Ding-Quan** [CN/US]; 10 Donald Drive, Newark, DE 19702 (US). **BURNS, David** [US/US]; 7525 Claridge Street, Philadelphia, PA 19111 (US). **METCALF, Brian, W.** [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US).

(74) Agente: **GODDARD, Christine, Ph., D.**; Fish and Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): 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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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 cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (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, LV, 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).

Publicada:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado bajo recibo de ese reporte

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

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

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con inhibidores de la 11- β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo I, antagonistas del receptor mineralocorticoide (RM), y 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 I y/o enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/053024 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/52 (2006.01) C07D 473/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4747 (2006.01)

Street, Philadelphia, PA 19111 (US). METCALE, Brian,
W. [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/040550

(74) Agent: GODDARD, Christine, Ph., D.; Fish and
Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN
55440-1022 (US).

(22) International Filing Date:

9 November 2005 (09.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/626,617 10 November 2004 (10.11.2004) US
60/715,020 8 September 2005 (08.09.2005) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, 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.

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): YAO, Wenqing
[US/US]; 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA
19348 (US). HE, Chunhong [CN/US]; 34 Overlook
Circle, Boothwyn, PA 19348 (US). ZHUO, Jincong
[CN/US]; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19348 (US).
XU, Meizhong [CN/US]; 8 Fritze Court, Hockessin,
DE 19707 (US). ZHANG, Colin [CN/US]; 639 South
Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US). QIAN,
Ding-Quan [CN/US]; 10 Donald Drive, Newark, DE
19702 (US). BURNS, David [US/US]; 7525 Claridge

(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, LV, 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).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: LACTAM 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 miner-
alocorticoid 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 2006/053024 A2

COMPUESTOS DE LACTAMA Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se relaciona con inhibidores de la 11- β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo I, antagonistas del receptor mineralocorticoide (RM), y 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 I y/o
- 10 enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona.

COMPUESTOS DE LACTAMA Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con moduladores de la 11β - hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo I y/o el receptor mineralocorticoide (RM),
5 composiciones de los mismos y métodos para su uso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los glucocorticoides son hormonas esteroidales que regulan el metabolismo, la función y la distribución de las grasas. En los vertebrados, los glucocorticoides
10 también tienen diversos e importantes efectos fisiológicos en el desarrollo, la neurobiología, la inflamación, la presión sanguínea, el metabolismo y la muerte celular programada. En los humanos, el principal glucocorticoide producido de manera endógena es el cortisol. El cortisol es sintetizado en la zona fasciculada de la corteza adrenal bajo el control de un circuito de retroalimentación
15 neuroendocrina de corto plazo llamado eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La producción adrenal de cortisol ocurre bajo el control de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), un factor producido y secretado por la pituitaria anterior. La producción de ACTH en la pituitaria anterior es altamente regulada por si misma, dirigida por la hormona liberadora de corticotropina (CRH)
20 producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El eje HPA mantiene las concentraciones circulantes de cortisol dentro de límites restringidos, con incrementos en el máximo diurno o durante periodos de estrés, y se atenúa rápidamente mediante un asa de retroalimentación negativa resultante de la habilidad del cortisol para suprimir la producción de ACTH en la pituitaria
25 anterior y la producción de CRH en el hipotálamo.

La aldosterona es otra hormona producida por la corteza adrenal: la aldosterona regula la homeostasis de sodio y potasio. Hace cincuenta años, se reportó el papel del exceso de aldosterona en enfermedades humanas al
30 describir el síndrome de aldosteronismo primario (Conn (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). En la actualidad, es claro que los niveles elevados de aldosterona están asociados con efectos nocivos en el corazón y los riñones, y son un factor de contribución principal a la morbilidad y mortalidad tanto en fallas del corazón como en la hipertensión.

- Dos miembros de la superfamilia de los receptores hormonales nucleares, el receptor glucocorticoide (GR) y el receptor mineralocorticoide (RM), median la función *in vivo* del cortisol, dado que el receptor intracelular primario de la aldosterona es el RM. Estos receptores también son conocidos como 'factores de transcripción dependientes de ligando', porque su funcionalidad depende de que el receptor esté enlazado a su ligando (por ejemplo, cortisol); tras el enlace al ligando, estos receptores modulan directamente la transcripción vía dominios de unión a DNA de dedos de zinc y dominios de activación transcripcional.
- 10 Históricamente, los determinantes principales de la acción glucocorticoide fueron atribuidos a tres factores primarios: 1) los niveles circulantes de glucocorticoide (dirigidos principalmente por el eje HPA), 2) la unión de glucocorticoides circulantes a proteínas, y 3) la densidad intracelular de receptores dentro de tejidos blanco. Recientemente, se identificó un cuarto
- 15 determinante de la función glucocorticoide: el metabolismo pre-receptor tejido-específico por enzimas activantes y desactivantes de glucocorticoides. Estas enzimas 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11- β -HSD) actúan como enzimas de control pre-receptor que modulan la activación del GR y del RM mediante la regulación de hormonas glucocorticoides. Hasta la fecha, dos
- 20 isoenzimas distintas de la 11-beta-HSD han sido clonadas y caracterizadas: 11 β HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo I, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL, y HSD11L) y 11 β HSD2. La 11 β HSD1 y la 11 β HSD2 catalizan la interconversión de cortisol hormonalmente activo (corticosterona en roedores) y cortisona inactiva (11-dehidrocorticosterona en roedores). La
- 25 11 β HSD1 está ampliamente distribuida en tejidos de ratas y humanos; se ha detectado la expresión de la enzima y el ARNm correspondiente en pulmón, testículos, y de manera mas abundante en hígado y tejido adiposo. La 11 β HSD1 cataliza tanto la 11-beta-deshidrogenación como la reacción inversa de 11-oxoreducción, aunque la 11 β HSD1 actúa de manera predominante como
- 30 una oxoreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la activación de cortisol a partir de cortisona inerte (Low y cols. (1994) J.Mol. Endocrin. 13: 167-174) y se ha reportado que regula el acceso de glucocorticoides al GR. En contraste, la expresión de la 11 β HSD2 se encuentra principalmente en tejidos blanco de mineralocorticoides tales como riñón,
- 35 placenta, colon y glándula salival, actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD catalizando la inactivación de cortisol a cortisona (Albiston

y cols. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), y se ha encontrado que protege al RM del exceso de glucocorticoides, tales como los altos niveles de cortisol receptor-activo (Blum y cols., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75: 173-216).

5

In vitro, el RM enlaza el cortisol y la aldosterona con la misma afinidad. Sin embargo, la especificidad a tejido de la actividad de la aldosterona, es conferida por la expresión de la 11 β HSD2 (Funder y cols. (1988), Science 242: 583-585). La inactivación de cortisol a cortisona por la 11 β HSD2 en el sitio del
10 RM permite, *in vivo*, que la aldosterona se una a su receptor. La unión de la aldosterona al RM resulta en la disociación del RM ligando-activado a partir de un complejo multiproteína que contiene proteínas chaperonas, traslocación del RM en el núcleo, y su enlace a elementos de respuesta hormonal en regiones reguladoras de los promotores de genes blanco. En el nefrón distal del riñón, la
15 inducción de suero y la expresión de la quinasa-1 inducible por glucocorticoides (sgk-1), lleva a la absorción de iones Na⁺ y agua a través del canal de sodio epitelial, así como a la excreción de potasio con la subsecuente expansión de volumen e hipertensión (Bhargava y cols., (2001), Endo 142: 1587-1594).

20

En humanos, las concentraciones elevadas de aldosterona están asociadas con disfunción endotelial, infarto del miocardio, atrofia del ventrículo izquierdo, y muerte. Intentando modular estos efectos de la enfermedad, se han adoptado múltiples estrategias de intervención para controlar la sobre-actividad de la
25 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 I (AT1R) son dos estrategias que impactan directamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, aunque la inhibición de ACE y el
30 antagonismo de AT1R reducen inicialmente las concentraciones de aldosterona, las concentraciones circulantes de esta hormona regresan a los niveles de la línea base con terapia crónica (conocida como el "escape de aldosterona"). De manera importante, la co-administración del antagonista del RM, espironolactona o eplerenona bloquea directamente los efectos nocivos de
35 este mecanismo de escape y reduce dramáticamente la mortalidad de los pacientes (Pitt y cols., New England J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt y cols.,

New England J. Med. (2003), 348: 1309-1321). Por lo tanto, el antagonismo del RM puede ser una importante estrategia de tratamiento para muchos pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular, particularmente aquellos pacientes hipertensos en riesgo de daño de órganos blanco.

5

Las mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD están asociadas con la patología humana. Por ejemplo, la 11 β HSD2 se expresa en tejidos sensibles a la aldosterona tales como el nefrón distal, la glándula salival y la mucosa colónica donde su actividad de cortisol deshidrogenasa sirve para proteger al RM intrínsecamente no selectivo, de la ocupación ilícita por el cortisol (Edwards y cols. (1998) Lancet 2: 986-989). Los individuos con mutaciones en la 11 β HSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación del cortisol, y como resultado presentan un síndrome de aparente exceso mineralocorticoide (al que también se hace referencia como "SAME") caracterizado por hipertensión, hipocalemia y retención de sodio (Wilson y cols. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205).

De igual manera, las mutaciones en la 11 β HSD1, un regulador primario de la biodisponibilidad tejido-específica de glucocorticoide, y en el gen que codifica una enzima co-localizada que genera NADPH, la hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), puede resultar en una deficiencia de la cortisona reductasa (CRD), en la cual no se da la activación de cortisona a cortisol, lo que resulta en un exceso de andrógenos mediado por adrenocorticotropina. Los pacientes con CRD excretan virtualmente todos los glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahydrocortisona) con pocos o ningún metabolito de cortisol (tetrahydrocortisoles). Cuando son desafiados con cortisona oral, los pacientes con CRD exhiben concentraciones de cortisol en plasma anormalmente bajas. Estos individuos, con el exceso de andrógenos mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), presentan un fenotipo parecido al del síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Draper y cols. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

La importancia del eje HPA en el control de las excursiones de glucocorticoide es evidente dado que la interrupción de la homeóstasis en el eje HPA por una secreción o acción excesiva o deficiente, resulta en el síndrome de Cushing o en la enfermedad de Addison, respectivamente (Miller y Chrousos (2001)

Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (Mc Graw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). Los pacientes con el síndrome de Cushing (una extraña enfermedad caracterizada por el exceso sistémico de glucocorticoides originado por tumores adrenales o pituitarios) o que reciben una terapia con glucocorticoides, desarrollan obesidad visceral reversible. De manera interesante, el fenotipo de los pacientes con el síndrome de Cushing, se asemeja bastante a aquel del síndrome metabólico de Reaven (también conocido como el síndrome X o el 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 prevalentes de obesidad humana continúa siendo desconocido dado que las concentraciones circulantes de glucocorticoide en la mayoría de pacientes con síndrome metabólico no son elevadas. De hecho, la acción glucocorticoide en tejidos blanco depende no solo de los niveles circulantes sino también de la concentración intracelular, se ha demostrado que hay un incremento de la acción local de los glucocorticoides en el tejido adiposo y el músculo esquelético en el síndrome metabólico. Se ha acumulado evidencia de que la actividad enzimática de la 11 β HSD1, la cual regenera los glucocorticoides activos a partir de formas inactivas y juega un papel central en la regulación de la concentración intracelular de glucocorticoides, es por lo general elevada en los depósitos de grasa de individuos obesos. Esto sugiere la existencia de un papel de la reactivación glucocorticoide local en el síndrome metabólico y en la obesidad.

Dada la habilidad de la 11 β HSD1 para regenerar el cortisol a partir de la cortisona inerte circulante, se le ha prestado mucha atención a su papel en la amplificación de la función glucocorticoide. La 11 β HSD1 es expresada en muchos tejidos clave ricos en GR, incluyendo tejidos de considerable importancia metabólica tales como hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, y como tal, se ha postulado que ayuda a la potenciación tejido-específica del antagonismo de la función de la insulina mediado por glucocorticoides. Considerando a) la similitud fenotípica entre el exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) y el síndrome metabólico, éste último

con un nivel normal de glucocorticoides circulantes, así como b) la habilidad de la 11 β HSD1 para generar cortisol activo a partir de cortisona inactiva de manera tejido-específica, se ha sugerido que la obesidad central y las complicaciones metabólicas en el síndrome X asociadas, sean el resultado de un incremento en la actividad de la 11 β HSD1 en el tejido adiposo, que llevan a la "enfermedad de Cushing del omentum" (Bujalska y cols. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213). En efecto, se ha mostrado que la 11 β HSD1 está sobre regulada en el tejido adiposo de roedores y humanos obesos (Livingstone y cols. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask y cols. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay y cols. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake y cols. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988).

El sustento adicional para esta noción ha salido de estudios en modelos de ratones transgénicos. La sobreexpresión adiposa específica de la 11 β HSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratones, produce un fenotipo muy similar al del síndrome metabólico humano (Masuzaki y cols. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki y cols. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). De manera interesante, este fenotipo se presenta sin un incremento en la corticosterona circulante total. Por el contrario, es dirigido por una producción local de corticosterona en los depósitos adiposos. La actividad incrementada de la 11 β HSD1 en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a aquella observada para la obesidad humana (Rask y cols. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión local de glucocorticoide inerte a glucocorticoide activo mediada por la 11 β HSD1, puede influenciar considerablemente la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo.

Con base en estos datos, podría predecirse que la pérdida de la 11 β HSD1 ocasionaría un incremento en la sensibilidad a la insulina y en la tolerancia a la glucosa debido a una deficiencia tejido-específica en los niveles de glucocorticoide activo. De hecho, este es el caso mostrado por estudios con ratones deficientes en 11 β HSD1 producidos mediante recombinación homóloga (Kotelevstev y cols. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton y cols. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton y cols. (2004) *Diabetes* 53: 931-938). Estos ratones se encuentran totalmente desprovistos de actividad 11-cetoreductasa, lo que confirma que la 11 β HSD1 codifica la única actividad capaz de generar corticosterona activa a partir de 11-

dehidrocorticosterona inerte. Los ratones deficientes en 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia inducida por estrés o por la dieta, exhiben una inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), muestran una sensibilidad incrementada a la insulina en el tejido adiposo, y
5 tiene un perfil de lípidos mejorado (disminución de triglicéridos y aumento del HDL cardio-protector).

Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta con alto contenido de grasas. Tomados en conjunto, estos
10 estudios de ratones transgénicos confirman que la reactivación local de glucocorticoides participa en el control de la sensibilidad hepática y periférica a la insulina, y sugieren que la inhibición de la actividad 11 β HSD1 podría ser útil para tratar varios desórdenes relacionados con los glucocorticoides, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia.

15

Se han publicado datos que sustentan esta hipótesis. Recientemente, se reportó que la 11 β HSD1 participa en la patogénesis de la obesidad central y en la aparición del síndrome metabólico en humanos. El aumento en la expresión del gen de la 11 β HSD1 está asociado con anomalías metabólicas en
20 mujeres obesas, y se sospecha que ese incremento en la expresión del gen contribuye al aumento de la conversión local de cortisona a cortisol en el tejido adiposo de individuos obesos (Engeli y cols. (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

Se ha mostrado que una nueva clase de inhibidores de la 11 β HSD1, los
25 arilsulfonamidotiazoles, mejoran la sensibilidad hepática a la insulina y reducen los niveles sanguíneos de glucosa en razas hiperglicémicas de ratón (Barf y cols. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts y cols. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). Además, recientemente se reportó que los inhibidores selectivos de la 11 β HSD1 pueden mejorar la hiperglicemia severa en ratones
30 obesos genéticamente diabéticos. Por lo tanto, la 11 β HSD1 es un objetivo farmacéutico promisorio para el tratamiento del Síndrome Metabólico (Masuzaki y cols. (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

35

A. La Obesidad y el síndrome metabólico

Tal como se describió anteriormente, múltiples tipos de evidencias sugieren que la inhibición de la actividad 11 β HSD1 puede ser efectiva para combatir la obesidad y/o aspectos de la agrupación del síndrome metabólico, incluyendo la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hipertensión y/o la hiperlipidemia. Los glucocorticoides son conocidos antagonistas de la acción de la insulina, y las reducciones en los niveles locales de glucocorticoides mediante la inhibición de la conversión intracelular de cortisona a cortisol, deberían incrementar la sensibilidad hepática y/o periférica a la insulina y potencialmente debería reducir la adiposidad visceral. Como se describió anteriormente, los ratones que carecen de la 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia, exhiben una inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas clave, muestran una marcada sensibilidad incrementada a la insulina en el tejido adiposo, y tienen un perfil de lípidos mejorado. Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida mediante una dieta rica en grasas (Kotelestev y cols. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton y cols. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton y cols. (2004) Diabetes 53: 931-938). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11 β HSD1 tendrá múltiples efectos benéficos en el hígado, el tejido adiposo y/o el músculo esquelético, relacionados particularmente con el alivio de el (los) componentes(s) del síndrome metabólico y/o la obesidad.

B. Función pancreática

Se sabe que los glucocorticoides inhiben la secreción de insulina estimulada por glucosa, a partir de las células pancreáticas beta (Billaudel y Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). Tanto en las ratas fa/fa con el síndrome de Cushing como en las diabéticas Zucker, la secreción de insulina estimulada por glucosa se reduce considerablemente. (Ogawa y cols. (1992) J. Clin. Invest. 90:497-504). Se ha reportado mRNA de 11 β HSD1 y su actividad en las isletas de células pancreáticas de ratones ob/ob y que la inhibición de esta actividad con carbenoxolona, un inhibidor de la 11 β HSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Davani y cols. (2000) J. Biol. Chem. 275:34841-34844). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11 β HSD1 tendrá efectos benéficos en el páncreas, incluyendo la mejora de la liberación de insulina estimulada por glucosa.

C. Cognición y demencia

El daño cognitivo leve es una característica común del envejecimiento que puede estar ultimadamente relacionada con la progresión de la demencia. Tanto en animales como humanos en la edad de la vejez, las diferencias entre individuos en la función cognitiva general han sido relacionadas con la variabilidad en la exposición a largo plazo a los glucocorticoides (Lupien y cols. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). Adicionalmente, se ha propuesto que la disregulación del eje HPA que resulta en una exposición crónica a un exceso de glucocorticoides en ciertas subregiones del cerebro, contribuye a desmejorar la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). La 11 β HSD1 abunda en el cerebro, y se expresa en múltiples subregiones incluyendo el hipocampo, la corteza frontal y cerebelo (Sandeep y cols. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). El tratamiento de las células primarias del hipocampo con carbenoxolona, el inhibidor de la 11 β HSD1, protege las células de la exacerbación de la neurotoxicidad de aminoácidos excitatorios mediada por glucocorticoides (Rajan y cols. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). Adicionalmente, los ratones deficientes en 11 β HSD1 están protegidos contra la disfunción del hipocampo asociada a glucocorticoides que está asociada a la edad (Yau y cols. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). En dos estudios mixtos aleatorios doble-ciego placebo-controlado, la administración de carbenoxolona mejoró la fluidez verbal y la memoria verbal (Sandeep y cols. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11 β HSD1 reducirá la exposición a los glucocorticoides en el cerebro y protegerá contra los efectos nocivos de los glucocorticoides en la función neuronal, incluyendo el daño cognitivo, la demencia y/o la depresión.

D. Presión intraocular

Los glucocorticoides pueden ser usados tópicamente y sistémicamente para un amplio rango de condiciones en la oftalmología clínica. Una complicación particular de estos regímenes de tratamiento es el glaucoma inducido por corticosteroides. Esta patología se caracteriza por un incremento significativo en la presión intraocular (IOP). En su forma no tratada más avanzada, la IOP puede llevar a una pérdida parcial del campo visual y a una eventual ceguera. La IOP se produce por la relación entre la producción y el drenaje de humor acuoso. La producción de humor acuoso ocurre en las células epiteliales no pigmentadas (NPE) y su drenaje se hace a través de las células de la malla

trabecular. La 11 β HSD1 se ha localizado en células NPE (Stokes y cols. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz y cols. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) y su función es probablemente relevante a la amplificación de la actividad glucocorticoide en esas células. Esta noción ha sido confirmada por la observación de que la concentración de cortisol libre excede considerablemente la de cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). Se ha evaluado el significado funcional de la 11 β HSD1 en el ojo usando el inhibidor carbenoxolona en voluntarios saludables (Rauz y cols. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). Después de siete días de tratamiento con carbenoxolona, se redujo la IOP en un 18%. Por lo tanto, se predijo que la inhibición de la 11 β HSD1 en el ojo reduciría las concentraciones locales de glucocorticoides y la IOP, produciendo efectos benéficos en el manejo del glaucoma y otras alteraciones visuales.

15 E. Hipertensión

Se ha propuesto que las sustancias hipertensivas derivadas de adipositos tales como la leptina y la angiotensina están involucradas en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad (Matsuzawa y cols. (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 y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90), pueden activar varias vías del sistema nervioso simpático, incluyendo aquellas que regulan la presión sanguínea (Matsuzawa y cols. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154). Adicionalmente, el sistema renina-angiotensina (RAS) ha mostrado ser un determinante principal de la presión sanguínea (Walker y cols. (1979) Hypertension 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y en el tejido adiposo, es el sustrato clave de la renina y dirige la activación del RAS. Los niveles en plasma de angiotensinógenos como angiotensina II y la aldosterona, son considerablemente elevados en ratones aP2-11 β HSD1 transgénicos, (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas probablemente ocasionan la presión sanguínea elevada observada en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1. El tratamiento de estos ratones con bajas dosis de un antagonista del receptor de angiotensina II elimina esta hipertensión (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Este dato ilustra la importancia de la reactivación local de glucocorticoides en el tejido adiposo y en el hígado, y sugiere que la hipertensión puede ser causada o exacerbada por la actividad 11 β HSD1. Por lo tanto, se predice que la inhibición

de la 11 β HSD1 y la reducción de los niveles de glucocorticoides adiposos y/o hepáticos tendrán efectos benéficos en la hipertensión y en los desórdenes cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

5 F. Enfermedad de los huesos

Los glucocorticoides pueden tener efectos adversos en los tejidos esqueléticos. Una exposición continua a glucocorticoides incluso en dosis moderadas puede resultar en osteoporosis (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447) y en un elevado riesgo de fracturas. Los experimentos *in vivo* confirman
10 los efectos nocivos de los glucocorticoides tanto en las células responsables de la resorción de los huesos (también conocidas como osteoclastos) como en las células formadoras de hueso (osteoblastos). Se ha observado la presencia de la 11 β HSD1 en cultivos de osteoblastos humanos primarios así como en células de hueso de adulto, probablemente, una mezcla de osteoclastos y
15 osteoblastos (Cooper y cols. (2000) Bone 27: 375-381), y la carbenoxolona, el inhibidor de la 11 β HSD1, ha mostrado una atenuación de los efectos negativos de los glucocorticoides en la formación de nódulos de hueso (Bellows y cols. (1998) Bone 23: 119-125) Por lo tanto, se ha predicho que la inhibición de la 11 β HSD1 disminuirá la concentración local de glucocorticoides en osteoblastos
20 y osteoclastos, produciendo efectos benéficos en varias formas de enfermedades de los huesos incluyendo osteoporosis.

En la actualidad se están desarrollando pequeñas moléculas inhibidoras de la 11 β HSD1 para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la
25 11 β HSD1 tales como aquellas descritas anteriormente. Por ejemplo, ciertos inhibidores basados en amidas se reportan en los documentos WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 y WO 2004/065351.

Se han evaluado antagonistas de la 11 β HSD1 en ensayos clínicos en humanos
30 (Kurukulasuriya y cols. (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

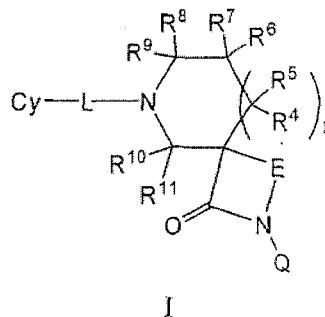
En vista de los datos experimentales que indican un papel de la 11 β HSD1 en los desórdenes relacionados con glucocorticoides, el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la
35 hiperlipidemia, la diabetes tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), son deseables agentes terapéuticos que apunten a

aumentar o suprimir dichas vías metabólicas mediante la modulación de la transducción de la señal glucocorticoide al nivel de la 11 β HSD1.

- Adicionalmente, dado que el RM se enlaza con la misma afinidad a cortisol y a aldosterona (su ligando natural), los compuestos que se diseñan para interactuar con el sitio activo de la 11 β HSD1 (que se enlaza a cortisona/cortisol) pueden también interactuar con el RM y actuar como antagonistas. Dado que el RM está involucrado en fallas del corazón, hipertensión, y patologías relacionadas incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad periférica vascular, daño de la pared vascular y apoplejía, son deseables los antagonistas del RM que además puedan ser útiles en el tratamiento de patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias complejas incluyendo desórdenes del metabolismo de lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, 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 el daño general de órganos blanco relacionado con la aldosterona.
- Como se evidencia aquí, existe la continua necesidad de drogas nuevas y mejoradas dirigidas a la 11 β HSD1 y/o el RM. Los compuestos, composiciones y métodos aquí descritos ayudan a satisfacer estas y otras necesidades

RESUMEN DE LA INVENCION

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



o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los miembros constituyentes están definidos aquí.

- La presente invención provee además composiciones que comprenden compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee además métodos para modular 11 β HSD1 o el RM mediante el contacto de la 11 β HSD1 o el RM con un compuesto de la invención.

- 5 La presente invención provee además métodos para inhibir la 11 β HSD1 o el RM mediante el contacto de la 11 β HSD1 o el RM con un compuesto de la invención.

- 10 La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula mediante el contacto de la célula con un compuesto de la invención.

- 15 La presente invención provee además métodos para inhibir la producción de cortisol en una célula mediante el contacto de la célula con un compuesto de la invención.

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

- 20 La presente invención provee además un compuesto o composición de la invención para su uso en terapia.

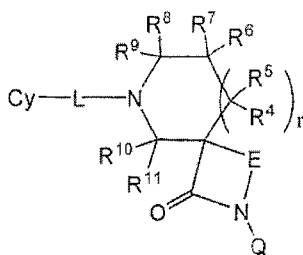
- 25 La presente invención provee además un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de la 11 β HSD1 o el RM.

- La presente invención provee además un compuesto o composición para el uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de la 11 β HSD1 o el RM.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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



I

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:
Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z;

5

L es $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{O}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{S}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$,
 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{SO}_2(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$, $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{SO}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$
 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{CO}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$;

o

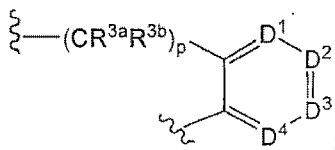
Q es $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m\text{-A}$;

10 A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z';

E es $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n1}\text{-}$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{CO-}$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{OCO-}$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{SO-}$,
 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{SO}_2\text{-}$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{NR}^{3c}\text{-}$, $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n3}\text{CONR}^{3c}\text{-}$,

-

15 $(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{NR}^{3c}\text{CO-}$, o un grupo de fórmula:



D^1 , D^2 , D^3 y D^4 son cada uno N o CR^{15} ;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_{1-8} ;

20 R^{3a} y R^{3b} son cada uno, independientemente, H, $\text{OC(O)R}^{a'}$, $\text{OC(O)OR}^{b'}$,
 $\text{C(O)OR}^{b'}$, $\text{OC(O)NR}^{c'}\text{R}^{d'}$, $\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$, $\text{NR}^{c'}\text{C(O)R}^{a'}$, $\text{NR}^{c'}\text{C(O)OR}^{b'}$, $\text{S(O)R}^{a'}$,
 $\text{S(O)NR}^{c'}\text{R}^{d'}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{a'}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$, $\text{OR}^{b'}$, $\text{SR}^{b'}$, halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo
 C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo,
heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o
25 heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo
 C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente
sustituido con R^{16} ;

R^{3c} es H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , o CO-(alquilo C_{1-4});

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H,
 5 OC(O) $R^{a'}$, OC(O)OR $^{b'}$, C(O)OR $^{b'}$, OC(O)NR $^{c'}R^{d'}$, NR $^{c'}R^{d'}$, NR $^{c'}C(O)R^{a'}$,
 NR $^{c'}C(O)OR^{b'}$, S(O) $R^{a'}$, S(O)NR $^{c'}R^{d'}$, S(O) $_2R^{a'}$, S(O) $_2NR^{c'}R^{d'}$, OR $^{b'}$, SR $^{b'}$, halo,
 alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo,
 heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o
 heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo
 10 C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente
 sustituido con R^{14} ;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo
 15 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que está opcionalmente
 sustituido con R^{14} ;

o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo
 cicloalquilo o heterocicloalquilo 3 a 14 miembros que está opcionalmente
 sustituido con R^{14} ;

20 o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo
 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que está opcionalmente
 sustituido con R^{14} ;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo
 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que está opcionalmente
 25 sustituido con R^{14} ;

o R^4 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo
 cicloalquilo fusionado de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7
 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14} ;

30 o R^6 y R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo
 cicloalquilo fusionado de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7
 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14} ;

o R^4 y R^9 juntos forman un puente alquileno C_{1-3} que está opcionalmente
 35 sustituido con R^{14} ;

o R^4 y R^{10} juntos forman un puente alquileno C_{1-3} que está opcionalmente
 sustituido con R^{14} ;

o R^6 y R^{10} juntos forman un puente alquilenilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con R^{14} ;

o R^9 y R^{10} juntos forman un puente alquilenilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con R^{14} ;

5

R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$, o $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

10

R^{14} es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$, o $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

15

R^{15} es H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$, o $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$;

20

R^{16} es halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$, o $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

25

W, W' y W'' cada uno, independientemente, está ausente o es 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 con 1, 2 ó 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} ;

30

X, X' y X'' cada uno, independientemente, está ausente o es alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} ;

35

Y, Y' y Y" cada uno, independientemente, está ausente o es 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 con 1, 2 ó 3 halo, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈;

Z, Z' y Z" cada uno, independientemente, es H, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, 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 con 1, 2 o 3 halo, oxo, 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^eS(O)₂R^b, 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 unidos al mismo átomo forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W"-X"-Y"-Z";

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W"-X"-Y"-Z";

en donde -W-X-Y-Z no es H;

en donde -W'-X'-Y'-Z' no es H;

en donde -W"-X"-Y"-Z" no es H;

R^a, 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, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b, 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, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en

donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

R^{c'} y R^{d'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

R^{c''} y R^{d''} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H,

OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en
10 donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

m es 0, 1, 2 ó 3;

20 n₁ es 1, 2, 3 ó 4;

n₂ es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n₃ es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2;

q₁ es 0, 1 o 2;

25 q₂ es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, cuando A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z' o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -
30 W'-X'-Y'-Z'; L es SO₂, SO₂CH₂ o CH₂; y m es 0, entonces Cy es diferente de arilo no sustituido, arilo monosustituido, heteroarilo no sustituido, o heteroarilo monosustituido.

En algunas realizaciones, cuando A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 - W'-X'-Y'- Z' o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -
35 W'-X'-Y'-Z'; L es SO₂, SO₂CH₂ o CH₂; m es 0; y Cy es arilo di-, tri-, tetra- o penta-sustituido o heteroarilo di-, tri-, tetra - o penta-sustituido, entonces dicho

arilo di-, tri-, tetra- o penta-sustituido o heteroarilo di-, tri-, tetra - o penta-sustituido está sustituido con al menos un alquilo C_{1-6} y al menos un halo.

En algunas realizaciones, cuando A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 - W'-X'-Y'-Z' o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 - W'-X'-Y'-Z'; L es SO_2 , SO_2CH_2 o CH_2 ; y m es 0, entonces Cy es diferente de 2-cloro-6-metil-fenilo.

En algunas realizaciones, cuando A es fenilo o 4-fenoxifenilo ; L es SO_2 o SO_2CH_2 ; y m es 0 o 1, entonces Cy es diferente de ciclohexilo o 1,1-dioxo-tetrahidro-tien-3-ilo.

En algunas realizaciones, cuando Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z; L es SO_2 , SO_2CH_2 o CH_2 ; y m es 0, entonces A es diferente de tetrahidropiran-4-ilo, 2,3-dihidroinden-2-ilo o 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo.

En algunas realizaciones, cuando Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z; L es SO_2 , SO_2CH_2 o CH_2 ; y m es 1, entonces A es diferente de piridina-4-ilo, fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-metoxifenilo o 4- fenoxi-fenilo.

En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , o alquino C_{2-4} .
En algunas realizaciones, X, X' y X'' cada uno, independientemente, está ausente o es alquilenilo C_{1-6} , alquenenilo C_{2-6} , alquinenilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenenilo C_{2-6} , alquinenilo C_{2-6} , cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} .

En algunas realizaciones, Z, Z' y Z'' son cada uno , independientemente, H, halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} dialquilamino C_{2-8} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ,

alquinilo C_{2-6} , 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 $S(O)_2NR^cR^d$.

- 5 En algunas realizaciones, cuando r es 1 y R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6-miembros, entonces m es diferente de 1.

En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.

- 10 En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z en donde W es O o está ausente, X está ausente, y Y está ausente.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo,

- 15 furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-

- 20 Z.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente

- 25 sustituido con 1, 2, 3 o 4 halo, CN, NO_2 , alcoxi C_{1-4} , heteroariloxi, alquinilo C_{2-6} , haloalcoxi C_{1-4} , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^eS(O)_2R^b$, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a ,
30 $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, o 1,3-benzotiazolilo, cada uno
35 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de:

halo, CN, NO₂, alcoxí C₁₋₄, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, alquinilo C₂₋₆, haloalcoxí C₁₋₄, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)2R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-
 5 [1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, y 2-oxo-[1,3]oxazinanilo; en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo está opcionalmente sustituido con 1, 2
 10 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d o COOR^a.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, CN,
 15 alcoxí C₁₋₄, haloalcoxí C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, o SR^a.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo, CN,
 20 alcoxí C₁₋₄, haloalcoxí C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo o C₁₋₆ arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.
 25 En algunas realizaciones, Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, -NR^eC(O)O-Z, -C(O)O-Z, o NR^eC(O)-Z. En algunas realizaciones, Cy es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.

30 En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinanilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z. En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2,
 35 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinanilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, CN, alquilo C₁₋₄, fenilo, piridilo, alcoxi C₁₋₄, o haloalquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinanilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fenilo, piridilo o quinolinilo, en donde cada uno de dichos fenilo, piridilo, quinolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, CN, alquilo C₁₋₄, fenilo, alcoxi C₁₋₄, o haloalquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 arilo, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo o haloalquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$, o $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$.

En algunas realizaciones, L es S, SO o SO₂.

En algunas realizaciones, L es SO₂.

En algunas realizaciones, L es CO.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}$.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}$ y q₁ es 0.

En algunas realizaciones, Q es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 halo, alquilo C₁₋₄, CN, NR^cC(O)R^d o NR^eS(O)₂R^b.

En algunas realizaciones, Q es fenilo, piridilo o quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo, alquilo C₁₋₄, CN, NR^cC(O)R^d o NR^eS(O)₂R^b.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 -W'-X'-Y'-Z'.

5 En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, alcoxi C₁₋₄, CN, alquilo C₁₋₄, -O-heteroarilo, -(alquilo C₁₋₄)-CN, COOR^a, C(O)NR^cR^d o NR^cC(O)OR^a.

10 En algunas realizaciones, Q es ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, tetrahidro-2H- piranilo o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 OH, alcoxi C₁₋₄, CN, alquilo C₁₋₄, -O-heteroarilo, -(alquilo C₁₋₄)-CN, COOR^a, C(O)NR^cR^d o NR^cC(O)OR^a.

15 En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 OH, halo, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NR^eCOO(alquilo C₁₋₄), NR^eCO(alquilo C₁₋₄), arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, o -(alquilo C₁₋₄)-OH.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 OH, CN, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'.

20

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W''-X''-Y''-Z''.

25

En algunas realizaciones, Q es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

30

En algunas realizaciones, Q es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 OH, CN, halo, alquilo C₁₋₆, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'.

35 En algunas realizaciones, Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un OH, CN, o -O-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es $-(CR^1R^2)_m-$ A y m es 1, 2 ó 3.

- 5 En algunas realizaciones, Q es $-(CR^1R^2)_m-$ A y m es 2.

En algunas realizaciones, A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

- 10 En algunas realizaciones, A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

- 15 En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

- 20 En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, halo, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^eCOO (alquilo C_{1-4}), NR^eCO (alquilo C_{1-4}), arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, o -(alquilo C_{1-4})-OH.

- 25 En algunas realizaciones, A es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} , -O-heteroarilo, o $C(O)O-Z'$.

En algunas realizaciones, A es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} , -O-heteroarilo, o $C(O)O$ -(alquilo C_{1-4}).

- 30 En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, -O-heteroarilo, o $C(O)O-Z'$.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, -O-heteroarilo, o $C(O)O$ -(alquilo C_{1-4}).

35

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos

-W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W''-X''-Y''-Z''.

- En algunas realizaciones, A es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

- En algunas realizaciones, A es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 10 ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C₁₋₆, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'. En algunas realizaciones, A es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C₁₋₆, -O-heteroarilo, o C(O)O-(alquilo C₁₋₄).

- 15 En algunas realizaciones, A es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es ciclohexilo sustituidos en la posición 4 con al menos un OH, CN, o -O-X'-Y'-Z'.

- 20 En algunas realizaciones, E es metileno, etileno, o propileno. En algunas realizaciones, E es etileno.

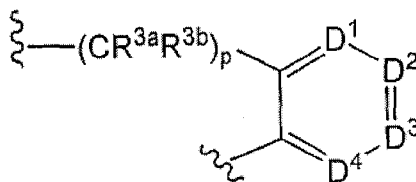
En algunas realizaciones, E es $-(CR^{3a}R^{3b})_{n3}CONR^{3c}-$ o $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$.

En algunas realizaciones, E es $-CONR^{3c}-$,

- En algunas realizaciones, E es $-CONR^{3c}-$, en donde R^{3c} es H, alquilo C₁₋₄, o 25 CO-(alquilo C₁₋₄).

En algunas realizaciones, E es $-CONH-$.

En algunas realizaciones, E es un grupo de fórmula:



- 30 En algunas realizaciones, D¹, D², D³ y D⁴ son cada uno CR¹⁵.

En algunas realizaciones, uno o dos de D¹, D², D³ y D⁴ son N.

En algunas realizaciones, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, OC(O)R^{a'}, OC(O)OR^{b'}, C(O)OR^{b'}, OC(O)NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}R^{d'}, NR^{c'}C(O)R^{a'}, NR^{c'}C(O)OR^{b'}, S(O)R^{a'}, S(O)NR^{c'}R^{d'}, S(O)₂R^{a'},

$S(O)_2NR^cR^d$, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

- 5 En algunas realizaciones, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} o haloalquilo C_{1-10} .
 En algunas realizaciones, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno H.
 En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H.
 En algunas realizaciones, r es 1.
- 10 En algunas realizaciones, r es 0.
 En algunas realizaciones, la suma de q_1 y q_2 es 0, 1 ó 2.
 En algunas realizaciones, la suma de q_1 y q_2 es 0.
 En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son cada uno H.
 En algunas realizaciones, al menos uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-4} .
- 15 En algunas realizaciones, m es 0.
 En algunas realizaciones, m es 1 o 2.
 En algunas realizaciones, n_1 es 1.
 En algunas realizaciones, n_1 es 2.
 En algunas realizaciones, n_2 es 0.
- 20 En algunas realizaciones, n_2 es 1.
 En algunas realizaciones, n_3 es 0.
 En algunas realizaciones, n_3 es 1, 2, 3 o 4;
 En algunas realizaciones, p es 0.
 En algunas realizaciones, p es 1.
- 25 En algunas realizaciones, cada $-W-X-Y-Z$ es, independientemente, $-NR^eC(O)O-Z$, $-C(O)O-Z$, $-NR^eC(O)-Z$, $-CO-Z$, $-SO-Z$, $-SO_2-Z$, $-SONR^e-Z$, $-NR^eCONR^f-Z$, halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , 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 $S(O)_2NR^cR^d$.
- 35 En algunas realizaciones, cada $-W-X-Y-Z$ es, independientemente, $-NHC(O)O-$

alquilo C₁₋₄, -NHC(O)O-alquinilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄,
 -NHC(O)- cicloalquilo C₃₋₉, halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄,
 amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo
 C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo
 5 C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o
 heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, oxo, 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, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d,
 10 S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR^eC(O)O-Z, -C(O)O-Z, -NR^eC(O)-Z o
 arilo, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo ó
 15 haloalquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN,
 alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NHC(O)O-(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)O-
 (alquinilo C₁₋₄), -C(O)O-(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)-(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)-
 (cicloalquilo C₃₋₉) o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido
 20 con 1, 2 ó 3 halo o haloalquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN,
 NO₂, alcoxi C₁₋₄, heteroariloxi, alquinilo C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, NR^cC(O)R^d,
 NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆,
 25 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆,
 arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C₁₋₆,
 haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d o COOR^a.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN,
 30 NO₂, alcoxi C₁₋₄, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, alquinilo C₂₋₆,
 haloalcoxi C₁₋₄, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b,
 haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo,
 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo- [1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-
 pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo, en donde
 35 cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo,
 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo- [1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-
 pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo está

opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, CN, alquilo C_{1-4} , fenilo, piridilo, alcoxi C_{1-4} , o haloalquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, fenilo, piridilo o quinolinilo, en donde cada uno de dichos fenilo, piridilo, quinolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, CN, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , o haloalquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-Z', -C(O)-Z' o -C(O)O-Z', en donde dichos alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , 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 $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, alcoxi C_{1-4} , CN, alquilo C_{1-4} , -O-heteroarilo, -(alquilo C_{1-4})-CN, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ o $NR^cC(O)OR^a$.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, halo, alquilo C_{1-4} , CN, $NR^cC(O)R^d$ o $NR^eS(O)_2R^b$.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} , -O- heteroarilo, o $C(O)O-Z'$.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} , -O- heteroarilo, o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} .

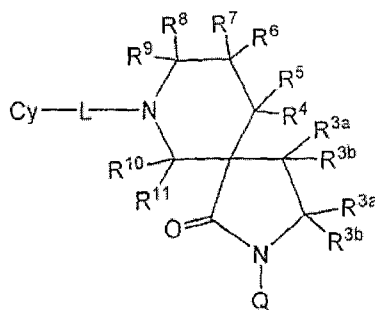
En algunas realizaciones, cada -W''-X''-Y''-Z'' es halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , $NR^eS(O)_2R^b$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , 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 , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^eS(O)_2R^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas realizaciones, cada $-W''-X''-Y''-Z''$ es halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , 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 $S(O)_2NR^cR^d$.

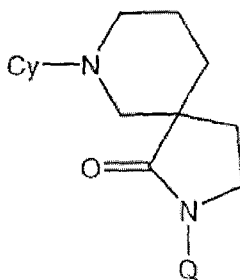
En algunas realizaciones, cada $-W''-X''-Y''-Z''$ es halo, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{2-8} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

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



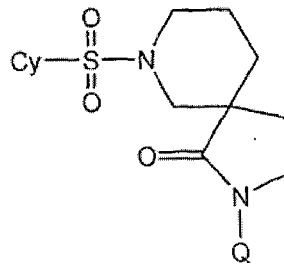
II.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIIa:



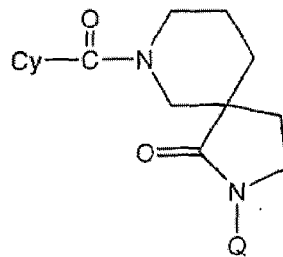
IIIa.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIIb:



IIIb.

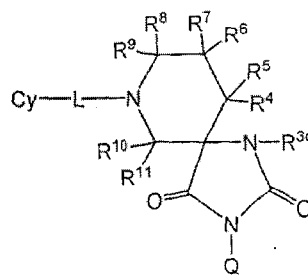
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIIc:



IIIc.

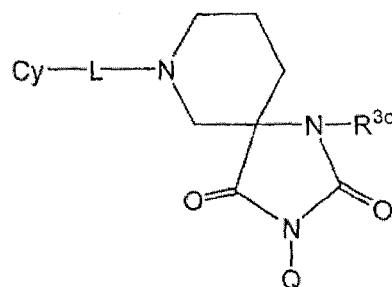
5

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



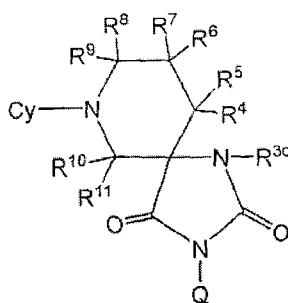
IV.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVa:



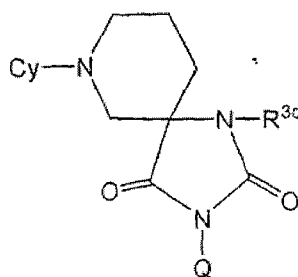
IVa.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVb:



IVb.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVc:



IVc.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IV, la Fórmula IVa, la Fórmula IVb, o la Fórmula IVc, en donde R^{3c} es H, alquilo C_{1-4} , o CO-(alquilo C_{1-4}). En algunas realizaciones adicionales, R^{3c} es H.

10 En varios apartes de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención son revelados en grupos o en rangos. De manera específica, se pretende que la invención incluya todas y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6} " pretende revelar de manera específica los grupos metilo, etilo, alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 y alquilo C_6 .

15

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que por cuestión de claridad son descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proveerse combinadas en una realización única. En contraste, varias características de la invención que por cuestiones de brevedad son descritas en el contexto de una realización única, pueden también proveerse de manera separada o en una subcombinación apropiada.

20

El término "de n- miembros" en donde n es un entero describe típicamente el numero de átomos formadores de un anillo en un fragmento en donde el numero de átomos formadores del anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un

25

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.

- 5 Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a
- 10 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 ó de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo enlazante divalente.

- 15 Tal como se usa aquí, el término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares. El término "alquenilenilo" se refiere a un grupo alquenilo enlazante divalente.
- 20 Tal como se usa aquí, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y similares. El término "alquinilenilo" se refiere a un grupo alquinilo enlazante divalente.
- 25 Tal como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , y similares.

- 30 Tal como se usa aquí, el término "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (que tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 anillos fusionados), tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

- 35 Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (que

tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Los átomos de carbono del que forman el anillo del grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o con sulfido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 5 ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En la definición de cicloalquilo también se incluyen los fragmentos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e, que tengan un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo benzo, pirido o tieno derivados de pentano, penteno, hexano y similares.

10

Tal como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene por lo menos un miembro del anillo que es un heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (que tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 15 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin ser limitantes, 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, 20 indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, ó de 5 a 6 átomos 25 formadores del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 o de 1 a aproximadamente 2 heterátomos.

Como se usa aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos 30 que incluyen grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclados en donde uno o mas de los átomos de carbono formadores de anillo es reemplazado con un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p.ejm., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, 35 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 los heteroátomos formadores de anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fragmentos que tienen uno o más anillos
- 5 aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo derivados de ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo de heterociclos tales como los grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 al
- 10 aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, ó 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a
- 15 aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles o triples. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces dobles o triples.

Tal como se usa aquí, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

- 20 Tal como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (p.ejm., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

Tal como se usa aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3 .

25

Tal como se usa aquí, "heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo. Un ejemplo de heteroariloxi es piridina-2-iloxi [esto es, -O-(piridina-2-il)].

Tal como se usa aquí, "arilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con arilo y

- 30 "cicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con un cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

Tal como se usa aquí, "amino" se refiere a NH_2 .

Tal como se usa aquí, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

- 35 Tal como se usa aquí, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

Los compuestos aquí descritos pueden ser asimétricos (p.ejm., que tienen uno o mas estereocentros).

A menos que se indique lo contrario, se hace referencia a todos los esteroisómeros, tales como enantiómeros y diasteroisómeros.

Los compuestos de la presente invención que contengan átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden ser aislados en sus formas racémica y ópticamente activa. En el estado de la técnica se conocen métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos aquí descritos, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención son descritos y se pueden aislar como una mezcla de los isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante numerosos métodos conocidos en el arte. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quirál, el cual es un ácido orgánico formador de sales, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen las formas esteroisoméricamente puras de α -metilbencilamina (las formas S y R, o formas diasteroisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metil efedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición apropiada del solvente de elución puede ser determinada por la persona versada en la materia.

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

Los compuestos de la invención incluyen además hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que existen en los compuestos intermediarios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tiene el mismo número atómico pero que difieren en su número de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis, que a juicio médico se consideran adecuados para el contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin la existencia de una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o algún otro problema o complicación, y que además tiene una relación beneficio/riesgo razonable.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. Tal como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto de origen se modifica para convertir un fragmento ácido o básico existente, en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales de amonio cuaternarias convencionales no tóxicas, del compuesto de origen formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas mediante métodos químicos convencionales, a partir del compuesto de origen, el cual contiene un fragmento ácido o básico. De manera general, dichas sales pueden prepararse al hacer reaccionar la forma ácida o básica libre de aquellos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de las sales apropiadas se encuentran en el libro *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 se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos aquí descritos. Tal como se usa aquí, el término "profármacos" hace referencia a cualquier portador covalentemente unido que libera el fármaco activo de origen al ser administrado a un mamífero. Los profármacos se pueden preparar mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que la ruptura de dichas modificaciones, ya sea por la manipulación rutinaria o *in vivo*, den como resultado los compuestos de origen. Los profármacos incluyen compuestos en donde los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo están unidos a cualquier grupo que, al ser administrado a un mamífero, se fragmenta para formar el respectivo grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de los profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales son incorporados aquí en su totalidad como referencia.

Síntesis

Los novedosos compuestos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas conocidas por una persona versada en síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos que se describirán a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en el campo de la síntesis orgánica o variaciones de estas que pueden ser apreciadas por aquellos versados en la materia.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida que están fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se den condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempo, relaciones en moles de los reactivos, solventes, presiones, etc.); se pueden usar otras condiciones de proceso a no ser que se indique lo contrario. Las condiciones

óptimas de reacción pueden variar con el solvente o los reactivos particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona versada en la materia mediante procesos de optimización de rutina.

- 5 Los procesos aquí descritos pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en el arte. Por ejemplo, la formación de productos puede ser monitoreada por medios espectroscópicos, tales como resonancia magnética nuclear (por ejemplo ^1H ó ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo UV- visible) o espectrometría de masas, o
10 mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de los compuestos puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La persona versada en la materia,
15 puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y hacer la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene y cols., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

20

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por una persona versada en la materia de síntesis orgánica. Los solventes apropiados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los
25 intermediarios, o productos a temperaturas a las que las reacciones son llevadas a cabo, p.ejm., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelamiento del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, se pueden seleccionar solventes adecuados para una reacción particular.

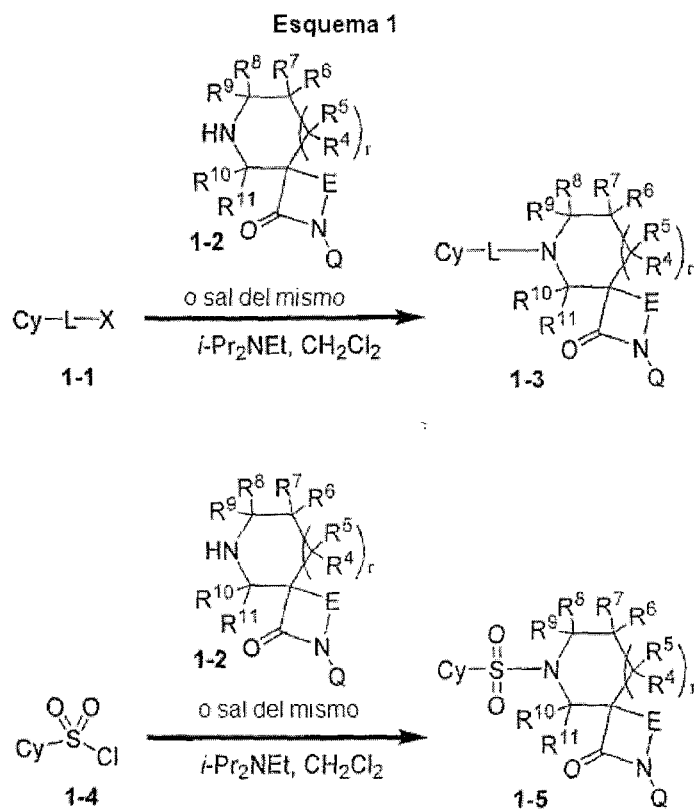
30

Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en solventes adecuados, que puede seleccionar fácilmente la persona versada en síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden no reaccionar sustancialmente con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o
35 los productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, i.e., temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación y la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede ser llevada a

cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, pueden seleccionarse los solventes adecuados para un paso de reacción particular.

- 5 Los compuestos de la invención pueden ser preparados, por ejemplo, usando las vías de reacción y las técnicas descritas a continuación:

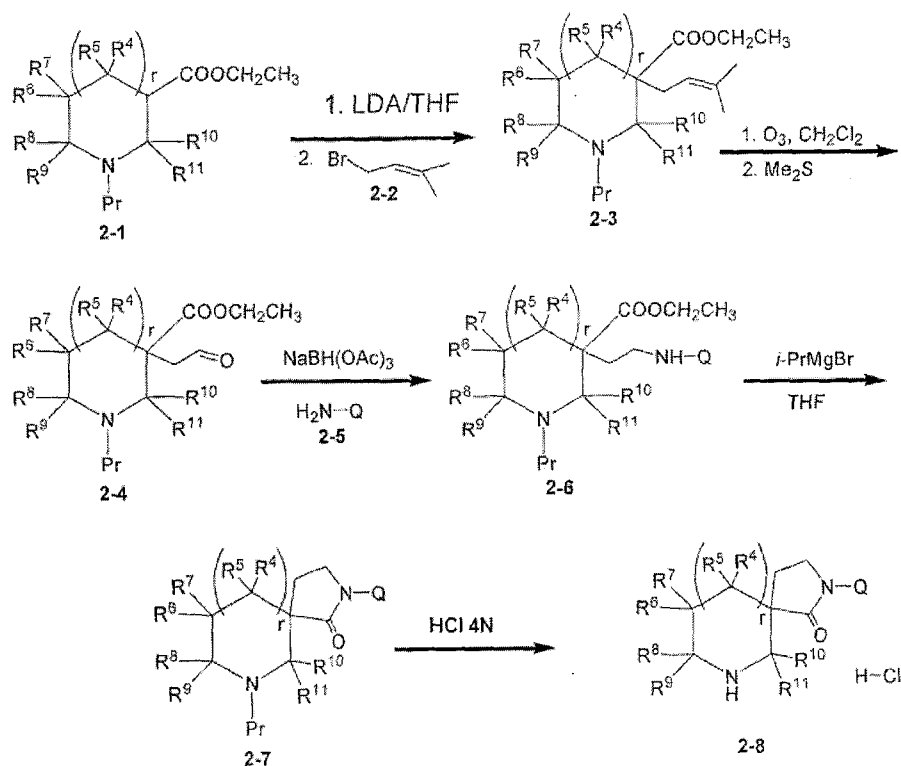
Los compuestos de la invención se pueden preparar generalmente mediante el método planteado en el esquema 1. Los reactivos de fórmula 1-1 (X es un grupo saliente tal como halo) se pueden hacer reaccionar con aminas de fórmula 1-2 (o sus sales) en un solvente apropiado (p.ejm., CH_2Cl_2) y opcionalmente en presencia de una base tal como diisopropiletilamina para dar los productos deseados 1-3. Como un ejemplo, los cloruros de sulfonilo de formula 1-4 se pueden hacer reaccionar con las aminas de formula 1-2 para dar 15 compuestos unidos a sulfonilo de formula 1-5.



Una serie de aminas espirocíclicas de fórmula 2-8 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento planteado en el Esquema 2. 2-1 N-protégido (Pr es un grupo protector de amino tal como Boc) se puede tratar con una base tal como LDA a baja temperatura en un solvente tal como tetrahidrofurano seguido de la adición de 1-bromo-3-metil-2-buteno (2-2). El intermediario resultante (2-3) puede ser tratado con ozono y luego reducido con sulfuro de metilo para dar 20

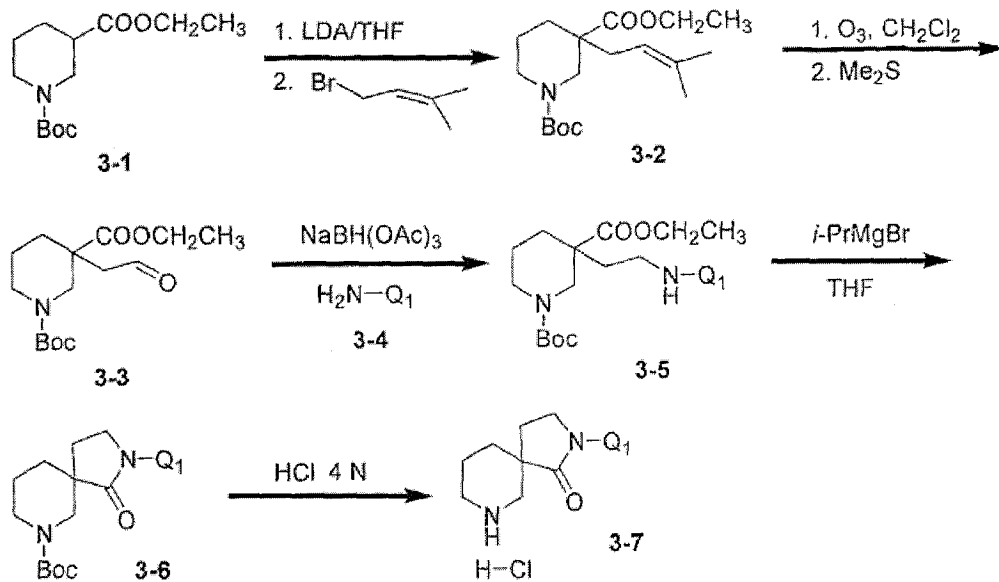
el aldehído **2-4**. La aminación reductiva de **2-4** con las aminas **2-5** se puede realizar en un solvente tal como metanol y usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, y el producto **2-6** se puede ciclar en presencia de una base tal como bromuro de isopropilmagnesio para dar la lactama **2-7** la cual tras el rompimiento del grupo Boc por ácido produce la amina deseada **2-8**.

Esquema 2



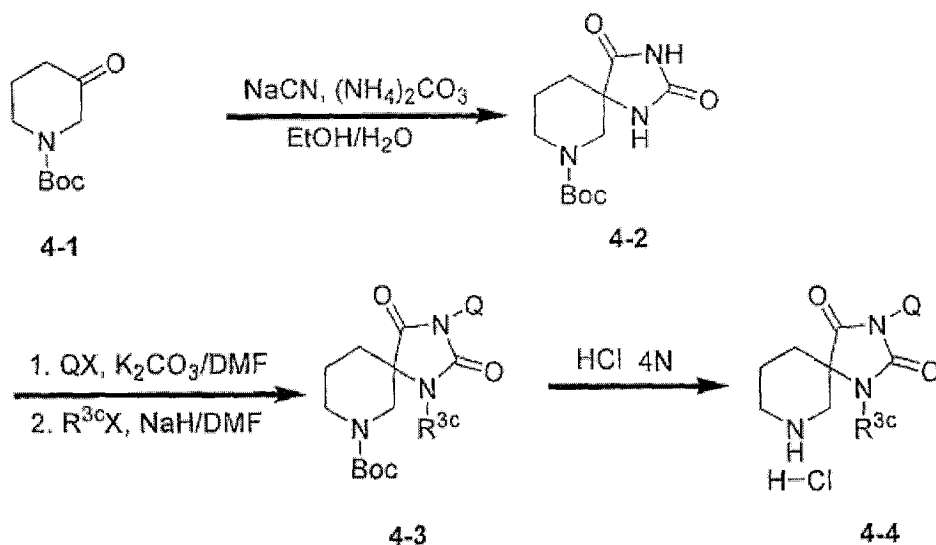
Una serie de aminas de formula **3-7** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento planteado en el Esquema 3. El tratamiento del éster etílico nipecotico **3-1** protegido con el grupo Boc con una base tal como LDA a baja temperatura en un solvente tal como tetrahidrofurano seguido de la adición de 1-bromo-3-metil-2-buteno puede resultar en un intermediario **3-2**, el cual puede ser tratado con ozono seguido de la reducción con sulfuro de metilo para dar el aldehído **3-3**. La aminación reductiva de **3-3** con las aminas **3-4** (donde Q₁ es, p.ejm. cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido) se puede realizar en un solvente tal como metanol y usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El intermediario resultante **3-5** se puede ciclar en presencia de una base tal como bromuro de isopropilmagnesio para dar la lactama **3-6** la cual tras el rompimiento del grupo Boc por ácido produce la piperidina deseada **3-7**.

Esquema 3



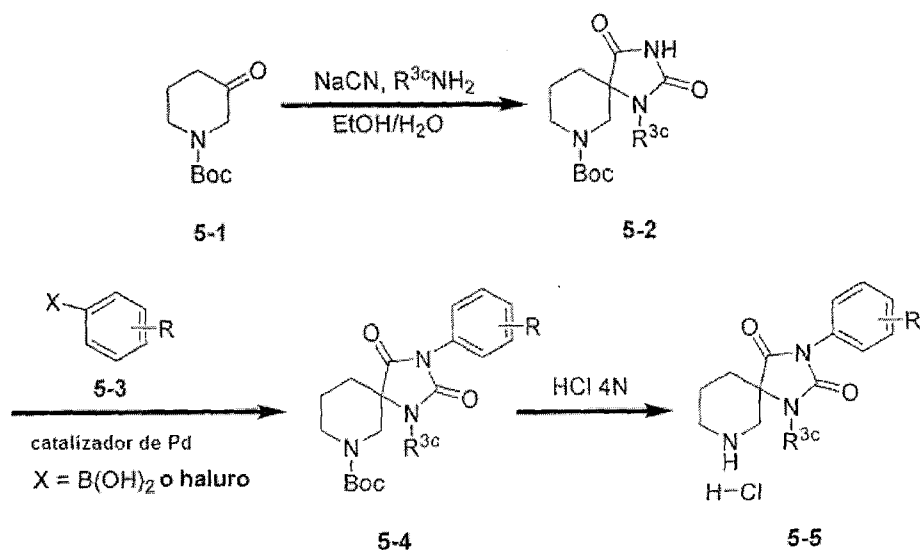
Una serie de piperidinas de **4-4** se puede preparar mediante el método planteado en el esquema 4. El compuesto **4-1** se puede convertir fácilmente en la espirohidantoina **4-2** bajo las condiciones Bucherer-Bergs, usando, p.ejm., carbonato de amonio y cianuro de sodio o cianuro de potasio en etanol acuoso. La alquilación del compuesto **4-2** con un equivalente de haluro de alquilo QX (X es un grupo saliente tal como halo) en presencia de carbonato de potasio en DMF, seguido de una segunda alquilación con R^{3c}X (X es un grupo saliente tal como halo) en presencia de hidruro de sodio en DMF provee hidantoinas sustituidas **4-3**, las cuales tras el rompimiento del grupo Boc por ácido produce las piperidinas deseadas **4-4**.

Esquema 4



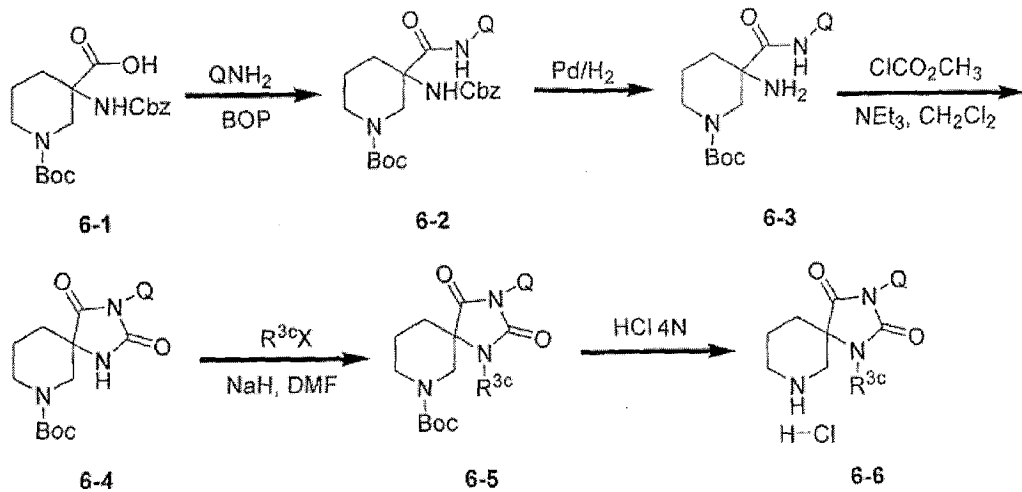
De manera alternativa, el tratamiento del compuesto **5-1** con alquilaminas $R^{3c}NH_2$ y cianuro de sodio puede dar derivados alquilados de hidantoina **5-2**. Se pueden obtener hidantoinas aromáticas sustituidas **5-4** mediante el acoplamiento de los compuestos **5-2** con ácidos borónicos aromáticos o haluros aromáticos **5-3** en presencia de un catalizador. El rompimiento del grupo Boc por ácido produce las piperidinas deseadas **5-4** (Esquema 5).

Esquema 5



En una ruta alternativa adicional, las piperidinas **6-6** también se pueden preparar mediante el método planteado en el Esquema 6. El aminoácido protegido **6-1** se puede acoplar con una amina $Q-NH_2$ usando un agente de acoplamiento tal como BOP para proveer el compuesto **6-2** que a su vez puede ser hidrogenado en presencia de un catalizador de Pd para producir el compuesto **6-3**. El compuesto **6-3** se puede tratar con cloroformiato de metilo y una base tal como trietilamina en CH_2Cl_2 para completar el cierre del anillo y formar la hidantoina **6-4**. Como se describió previamente, la N alquilación con $R^{3c}X$ (X es un grupo saliente tal como halo) puede producir compuestos de formula **6-5** y el rompimiento por ácido puede producir los compuestos de formula **6-6**.

Esquema 6



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la 11 β HSD1 y/o el RM. La expresión "modular" se refiere a la habilidad de incrementar o disminuir la actividad de una enzima o un receptor. De acuerdo con esto, los compuestos de la invención pueden ser usados en métodos para modular la 11 β HSD1 y/o el RM, poniendo en contacto la enzima o el receptor con uno o más de los compuestos o composiciones aquí descritas. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de la 11 β HSD1 y/o el RM. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados para modular la actividad de la 11 β HSD1 y/o el RM en un individuo que requiera la modulación de la enzima o el 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 para inhibir la producción de cortisol en una célula, donde la conversión a o la producción de cortisol es mediada, al menos en parte, por la actividad de la 11 β HSD1. En el estado de la técnica, los métodos para medir las tasas de conversión de cortisona a cortisol y viceversa, así como los métodos para medir los niveles de cortisona y cortisol en las células, son considerados métodos de rutina.

20

La presente invención provee además métodos para incrementar la sensibilidad de una célula a la insulina, poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención. Los métodos para medir la sensibilidad a la insulina son considerados como métodos de rutina en el arte.

25

La presente invención provee adicionalmente métodos para tratar la enfermedad asociada con la actividad o la expresión, incluyendo la actividad anormal y la sobre-expresión de la 11 β HSD1 y/o el RM en un individuo (por ejemplo, un paciente) que comprende administrarle al individuo en necesidad de dicho tratamiento, una dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Las enfermedades ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, desorden o condición que esté directa o indirectamente relacionada con la expresión o la actividad de la enzima o del receptor. Una enfermedad asociada a la 11 β HSD1, puede incluir también cualquier enfermedad, desorden o condición que pueda ser prevenida, mejorada o curada mediante la modulación de la actividad de la enzima.

Ejemplos de enfermedades asociadas a la 11 β HSD1 incluyen obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, daño cognitivo, demencia, depresión (p. ejm depresión sicótica), glaucoma, desórdenes cardiovasculares, osteoporosis e inflamación. Ejemplos adicionales de las enfermedades asociadas a la 11 β HSD1 incluyen síndrome metabólico, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

La presente invención provee además métodos para modular la actividad del RM poniendo en contacto el RM con un compuesto de la invención, una sal, profármaco o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la modulación puede resultar en la inhibición. En realizaciones adicionales, se proveen métodos para inhibir el enlace de la aldosterona al RM (opcionalmente en una célula). Los métodos para medir la actividad del RM y la inhibición del enlace de aldosterona, son considerados rutinarios en el arte.

La presente invención provee además métodos para tratar una enfermedad asociada con la actividad o la expresión del RM. Ejemplos de enfermedades asociadas con la actividad o expresión del RM incluyen, pero no se limitan a, hipertensión así como patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias tales como fallas del corazón, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la

pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aquellas asociadas con la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico de obesidad, resistencia a la insulina y daño general de órganos blanco relacionado con aldosterona.

Tal como se usa aquí, el término "célula" se refiere a las células *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extraído de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. 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, una neurona, o células que comprende el ojo.

Tal como se usa aquí, la expresión "poner en contacto" hace referencia a juntar en un sistema *in vitro* o *in vivo* los fragmentos indicados. Por ejemplo "poner en contacto" 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 un paciente, tal como un humano, que tiene la 11 β HSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o una preparación purificada que contiene la enzima 11 β HSD1.

Tal como se usa aquí, los términos "individuo" o "paciente", que pueden ser usados de manera intercambiable, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, reses, ovejas, caballos o primates y más preferiblemente, humanos.

Tal como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que elicit la respuesta biológica o medicinal buscada por un investigador, un veterinario o un doctor, en un tejido, un sistema, un animal, un individuo o un humano, respuesta que incluye una o más de las siguientes:

- (1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que pudiera tener predisposición a

la enfermedad, condición o desorden, pero que aún no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes incluyen prevenir el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes de tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y el síndrome de ovario poliquístico (PCOS);

(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (i.e, detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología), tal como inhibir el desarrollo del síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes de tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual e hiperandrogenismo) o el 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 desorden en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (i.e., revertir la patología y/o la sintomatología), tal como disminuir la severidad del síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes de tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), o disminuir la carga viral en el caso de una infección viral.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosis

Al ser empleados como farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de manera ampliamente conocida en el campo farmacéutico, y pueden ser administradas por una variedad de rutas, dependiendo del tipo de tratamiento deseado (local o sistémico) y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica, (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o

aerosoles, incluyendo por nebulización, intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítreal o introducción por medio de un catéter de globo o insertos oftálmicos localizados quirúrgicamente en el sac. conjuntival. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una dosis única de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases aceitosas, acuosas o en polvo, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo uno más de los compuestos de la invención en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, de manera típica, el ingrediente activo es mezclado con un excipiente, diluido por un excipiente o está contenido dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, un sachet, un papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, trociscos, sachets, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en medio líquido), ungüentos que contienen por ejemplo hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos estériles empacados.

Al preparar una formulación, de manera previa a la combinación con los otros ingredientes, el compuesto activo puede molerse hasta tener el tamaño de partícula apropiado. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de tamaño de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse al molerlo, para proveer una distribución

sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente tamaño de malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabes y metil celulosa. Las formulaciones puede incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; conservantes tales como metil y propilhidroxi benzoatos, endulzantes y saborizantes. Empleando procedimientos conocidos en el estado de la técnica, las composiciones de la invención pueden ser formuladas de tal forma que provean una liberación rápida, retardada o sostenida del ingrediente activo tras la administración al paciente.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosis unitaria, donde cada dosis contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 mg, más usualmente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg del ingrediente activo. La expresión "formas de dosis unitarias" hace referencia a unidades físicamente discretas que son adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo, que ha sido calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico aceptable.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosis y es administrado por lo general en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada usualmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, que incluyen la condición a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto a ser administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a aquellas composiciones

de preformulación como homogéneas, de manera típica, el ingrediente activo se dispersa uniformemente a lo largo de toda la composición de tal manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide posteriormente en formas de dosis unitarias del tipo de las anteriormente descritas que contienen, por ejemplo, desde 0.1 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

10 Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o someterse a cualquier otro tratamiento, para proveer una forma de dosis que presente la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente interno de dosis y un componente externo de dosis, estando este último en la forma de una envoltura sobre la primera. Los
15 dos componentes pueden estar separados mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interno llegue intacto al duodeno o que tenga liberación retardada. Para dichas capas o cubiertas entéricas, puede usarse una gran variedad de materiales, los cuales incluyen un gran número de ácidos poliméricos y
20 mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente invención, para administración oral o por
25 inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de maní, así como jarabes y vehículos farmacéuticos similares.

30 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos o mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables tal como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones
35 son administradas por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas usando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el

dispositivo de nebulización, o el dispositivo de nebulización puede conectarse a una mascarilla facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en polvo, solución o suspensión pueden ser administradas oral o nasalmente desde dispositivos que permitan administrar la formulación de manera apropiada.

La cantidad del compuesto o de la composición administrada a un paciente variará, dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración (por ejemplo profilaxis o terapia), el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que padece la enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos contrarrestar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la enfermedad a tratar así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y otros factores similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden ser composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente. Éstas pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden someterse a filtración estéril. Las soluciones acuosas pueden empacarse como tal para su uso, o pueden liofilizarse, combinando de manera previa a la administración, la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril. El pH de las preparaciones del compuesto estará generalmente entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes portadores o estabilizantes precedentes, resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular del tratamiento, la manera de administración del compuesto, el estado de salud y la condición del paciente, y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la presente invención en una composición farmacéutica, puede variar dependiendo de varios factores incluyendo la dosis, las características químicas (por ejemplo la hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución amortiguadora acuosa fisiológica que contenga de aproximadamente 0.1 a

aproximadamente 10% (p/v) del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos se encuentran entre aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, los rangos de dosis se encuentran entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis dependerá de variables como el tipo de enfermedad o desorden y del grado de progresión, del estado de salud global del paciente, de la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente, y de su ruta de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de las curvas dosis-repuesta derivadas de los sistemas de evaluación *in vitro* o de modelo animal.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, anticuerpos, inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios y similares.

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con los compuestos de la invención marcados (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que pueden ser útiles no solo en radio-imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima en muestras de tejido (incluso humano), y para identificar ligandos, mediante la inhibición del enlace de un compuesto marcado. Por lo tanto, la presente invención incluye ensayos enzimáticos que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye adicionalmente los compuestos de la invención isotópicamente marcados. Un compuesto "isotópicamente marcado" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra en la típicamente naturaleza (i.e, el que ocurre en la naturaleza). Los radionúcleos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H (también escrito como D, por deuterio), ^3H (también escrito como T, por 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 radionúcleo que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados, dependerá de la

aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de competencia y de marcación del receptor, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o, serán generalmente los más útiles. Para las aplicaciones de radioimagen, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br , serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto al que se ha incorporado por lo menos un radionúcleo. En algunas realizaciones el radionúcleo se selecciona del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

En algunas realizaciones, los compuestos marcados de la presente invención contienen una marca fluorescente.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos y marcas fluorescentes a los compuestos orgánicos, son ampliamente conocidos en el arte.

Un compuesto de la invención marcado (radiomarcado, marcado con fluorescencia, etc.) puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar los compuestos. Por ejemplo, para un compuesto recientemente sintetizado o identificado (i.e., un compuesto de prueba) que está marcado, puede evaluarse la habilidad para enlazarse a la $11\beta\text{HSD1}$ o el RM monitoreando la variación en su concentración al ponerlo en contacto con la $11\beta\text{HSD1}$ o el RM, haciendo un seguimiento de la marcación. En otro ejemplo, para un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse la habilidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe se enlaza a la $11\beta\text{HSD1}$ o al RM (i.e., compuesto estándar). De manera acorde, la habilidad del compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la $11\beta\text{HSD1}$ o al RM, se correlaciona directamente con su afinidad de enlace. En contraste, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. De manera acorde, se monitorea la concentración del compuesto estándar marcado con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y por lo tanto se determina la afinidad relativa de enlace del compuesto de prueba.

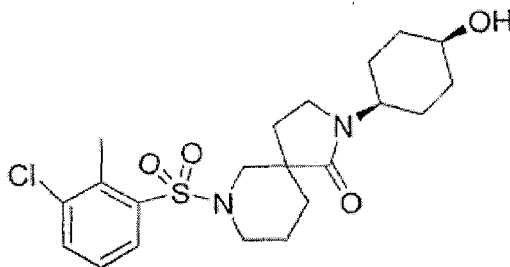
Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de las enfermedades o desordenes asociados a la 11 β HSD1 o el RM, obesidad, diabetes y otras enfermedades a las que se hace referencia aquí, los cuales incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Si se desea, dichos kits pueden incluir además uno o más de los diversos componentes convencionales de los kits farmacéuticos, tales como por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc. tal como será fácilmente apreciable para aquellos versados en la materia. En el kit también pueden incluirse instrucciones en la forma de insertos o de etiquetas, indicando las cantidades de los componentes que deben administrarse, guías para la administración y/o para mezclar los componentes.

La invención será descrita en mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos, y no intentan limitar la invención de ninguna manera. Aquellos versados en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar dando esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de la 11 β HSD1 y/o el RM de acuerdo con uno o más de los ensayos aquí revelados.

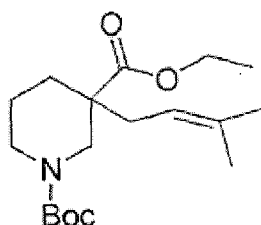
EJEMPLOS

25 Ejemplo 1



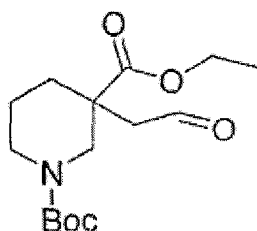
7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona

Paso 1. 3-(3-metilbut-2-en-1-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-etilo



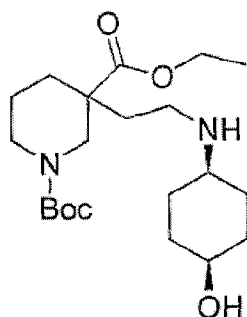
A una solución de piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (2.6g, 10.0 mmol) en THF (30 mL) se adicionó lentamente LDA (6.7mL, 12.0 mmol, solución 1.8 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno) a -78°C y la mezcla se
 5 llevó lentamente a -55°C durante 1 h. A esta mezcla, se adicionó lentamente 1-bromo-3-metil-2-buten-1-ol (1.55 g, 10.5 mmol) y la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4h. La mezcla se detuvo con NH₄Cl saturado y se extrajo con dietiléter y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto (2.75 g, 85%) se purificó
 10 mediante CombiFlash eluyendo con hexano/acetato de etilo.

Paso 2. 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-etilo



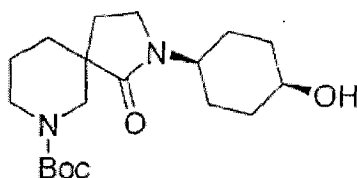
Se enfrió el 3-(3-metilbut-2-en-1-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-Butilo 3-etilo (2.75 g, 8.5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a -78 °C, y se pasó ozono a la
 15 mezcla de reacción hasta que se observó un color azul claro (ca.15 min). Posteriormente se burbujeó nitrógeno a través de la solución para remover el exceso de ozono. Se adicionó sulfuro de dimetilo (10mL) y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche.
 20 Posteriormente, se lavó la reacción con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto (2.5 g).

Paso 3. 3-{2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-etilo



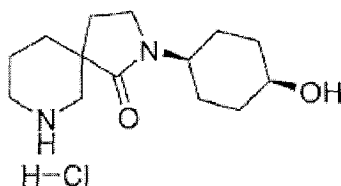
Se adicionó DIPEA (1.05 eq.) a una solución de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (0.080 g, 0.53 mmol) en metanol (2.0 mL) y se agitó durante 5 min., a esta solución se adicionó 3-(2-oxoetil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.15 g, 0.5 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0.21 g, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2h. La reacción se acidificó adicionando AcOH, se diluyó con agua y se extrajo con éter, posteriormente la fase acuosa se basificó adicionando NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo, el cual posteriormente se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar el producto deseado (0.17 g, 85%). LC-MS: 399.2 (M+H)⁺.

Paso 4. 2-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo



Se adicionó lentamente bromuro de iso-Propilmagnesio (1.0 M en THF, 1.5 mL) a una solución de 3-{2-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.15 g, 0.38 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1h. La reacción luego se vertió sobre agua fría y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para dar el producto deseado (0.11g, 85%). CL-EM: 353.2 (M+H)⁺; 297.1 (M+H-56)⁺.

Paso 5. Clorhidrato de 2-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona



Se adicionó cloruro de hidrogeno (2.0 mL, 4.0 M en 1,4-dioxano) a una solución de 2-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de

tert-butilo (0.10 g) en acetato de etilo (0.5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1h. Posteriormente se removió el solvente al vacío para dar el producto. CL-EM: 253.2 (M+H)⁺.

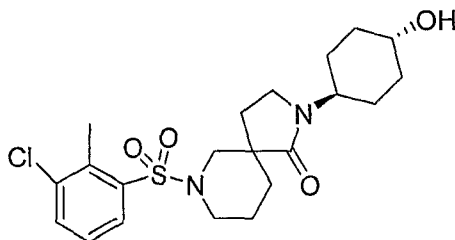
5 **Paso 6. 7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona**

Se adicionó lentamente una solución de cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (0.050 g, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a una mezcla de clorhidrato de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (0.060 g, 0.2 mmol) y DIPEA (0.10 mL, 0.6 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a 0 °C y la
10 reacción se agitó durante 1h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl diluido, agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó mediante CombiFlash eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt. CL-EM: 441.2/443.2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 2

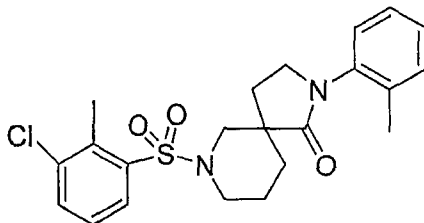
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



20 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 441.1/443.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

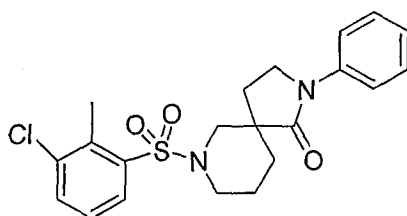
25 **7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 433.1/435.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

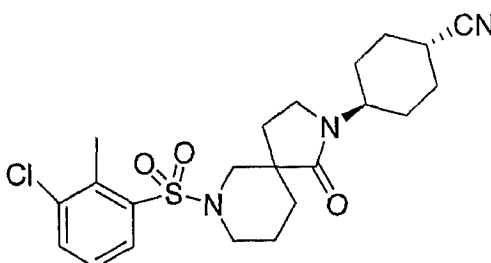
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 419.2/421.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

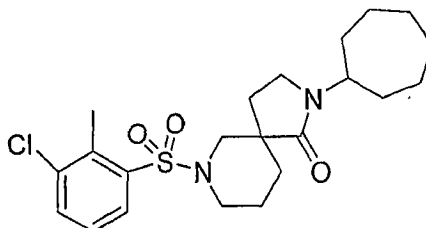
10 *Trans*-4-{7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo



- 15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 450.2/452.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

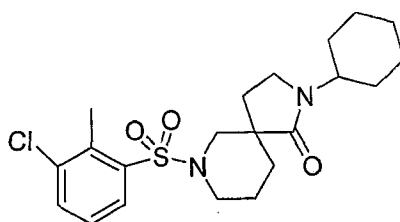
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-cicloheptil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- 20 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 439.1/441.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

25 7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

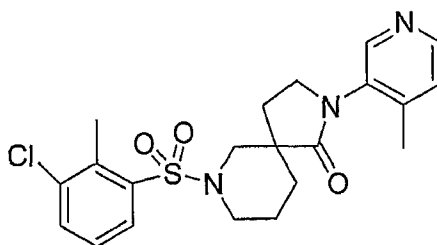


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 425.1/427.1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 8

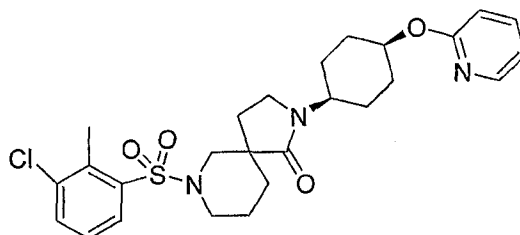
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(4-metilpiridin-3-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 434.1/435.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

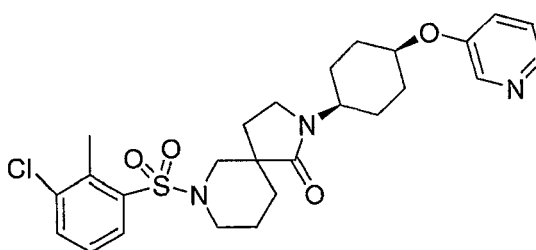
15 **7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[*cis*-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 518.2/520.2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 10

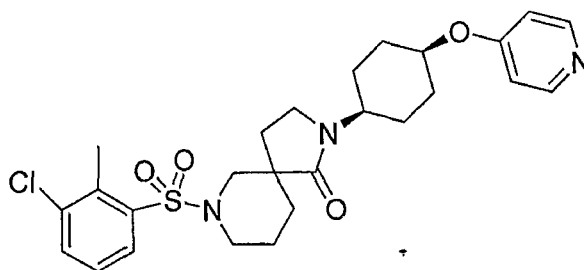
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[*cis*-4-(piridin-3-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 518.2/520.2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 11

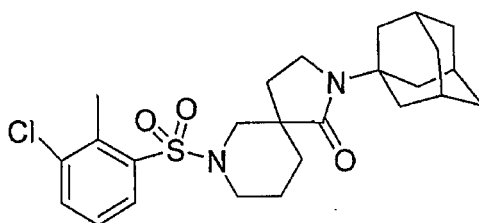
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[*cis*-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 518.2/520.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

2-(1-Adamantil)-7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

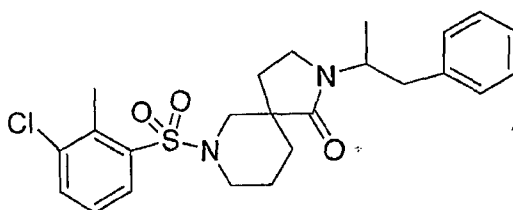


15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 477.2/479.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

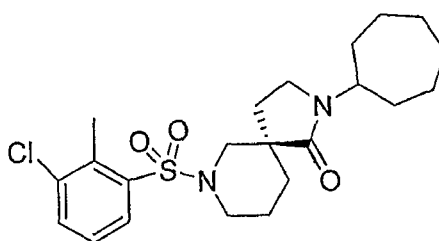
20 7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(1-metil-2-feniletíl)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 461.1/463.1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 14

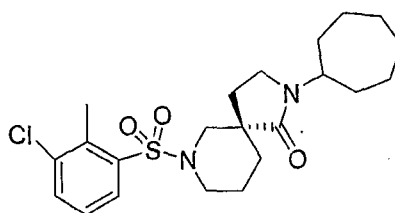
(5R)-7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-cicloheptil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando una columna quiral para separar los enantiómeros del ejemplo 6. CL-EM: 439.1/441.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

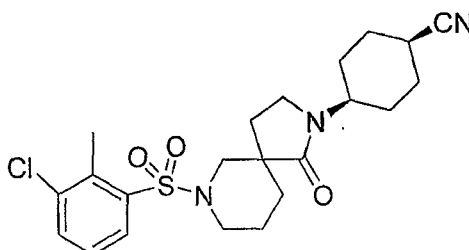
(5S)-7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-cicloheptil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 439.1/441.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

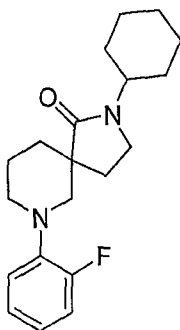
cis-4-{7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 450.2/452.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

5 2-Ciclohexil-7-(2-fluorofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

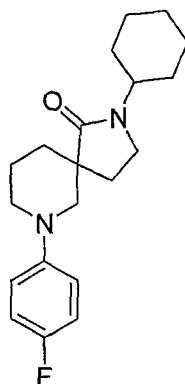


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5, seguido del siguiente procedimiento de acople amina/arilo mediado por microondas:

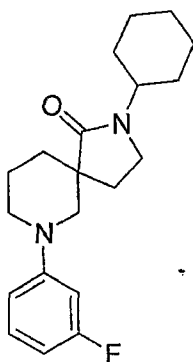
Una mezcla de clorhidrato de 2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (0.025 g, 0.000092 mol), 1-bromo-2-fluorobenceno (0.032 g, 0.00018 mol), y *tert*-butóxido de sodio (0.026g, 0.00027 mol) en DMSO (0.5 mL) se irradió con microondas a 180°C durante 5 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se purificó el producto crudo mediante HPLC preparativa. CL-EM: 331.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

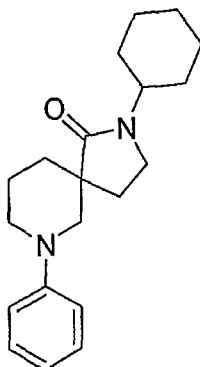
20 2-Ciclohexil-7-(4-fluorofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 331.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 19**2-Ciclohexil-7-(3-fluorofenil)-2,7-diazaespiro [4.5] decan- 1-ona**

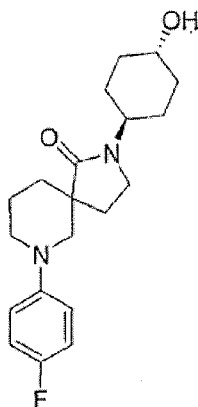
5 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 331.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 20**2-Ciclohexil-7-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona**

10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 313.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

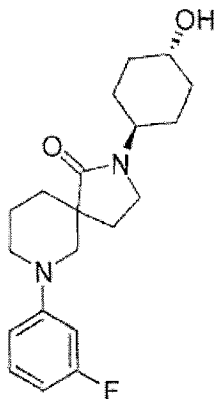
15 **7-(4-Fluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 347.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

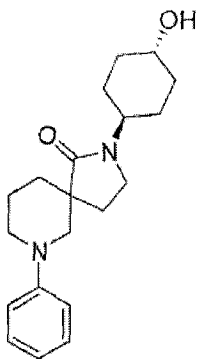
7-(3-Fluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 347.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

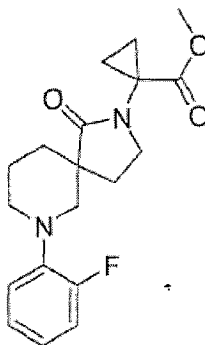


10

- Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 329.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

- 15 **1-[7-(2-fluorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il]ciclopropanocarboxilato de metilo**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-3, seguido del siguiente procedimiento de aminación reductiva/ciclación y acople amina/arilo:

- 5 Se agitó el ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (0.10 g, 0.00099 mol) en MeOH (3 mL) con HCl 4 N (1.5 mL) a t.a. durante 2h. El análisis de CL-EM indicó la conversión exitosa del ácido carboxílico al éster metílico, (m/z 116.3). Se removieron los volátiles al vacío dando 150 mg de la sal HCl del éster metílico. A este éster metílico, se adicionaron 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-
- 10 dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.25 g, 0.00084 mol), y trietilamina (190 μ L, 0.0013 mol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL, 0.019 mol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. A la mezcla se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.35 g, 0.0017 mol) con agitación. Después de agitar a t.a. durante 2h, la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 16 h. Los datos de CL-EM
- 15 indicaron la formación del anillo espiro y la hidrólisis del éster metílico (m/z 283.0, (M - Bu + 2H)⁺). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la solución orgánica se lavó con HCl 1N, agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar 300 mg de material crudo. El residuo se agitó con una solución de MeOH (2 mL) en una
- 20 solución de HCl 4N-dioxano durante 2h para formar el éster metílico. Los volátiles se removieron al vacío para dar 268 mg del producto deseado. CL-EM: 253.2 (MH-H)⁺.

Ejemplo 25

- 25 **2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona**

