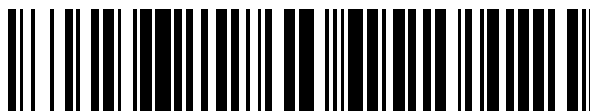


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 620**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2014** **PCT/US2014/066759**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15077530**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2014** **E 14863514 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 3074011**

54 Título: **Moduladores del receptor de glucocorticoides de azadecalina condensada con octahidro**

30 Prioridad:

25.11.2013 US 201361908333 P
28.04.2014 US 201461985035 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.02.2020

73 Titular/es:

CORCEPT THERAPEUTICS INCORPORATED
(100.0%)
149 Commonwealth Drive
Menlo Park, CA 94025, US

72 Inventor/es:

HUNT, HAZEL;
WALTERS, IAIN y
GOURDET, BENOIT

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 743 620 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores del receptor de glucocorticoides de azadecalina condensada con octahidro

5 Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a las solicitudes provisionales de Estados Unidos n.º 61/985.035, presentada el 28 de abril de 2014 y 61/908.333, presentada el 25 de noviembre de 2013.

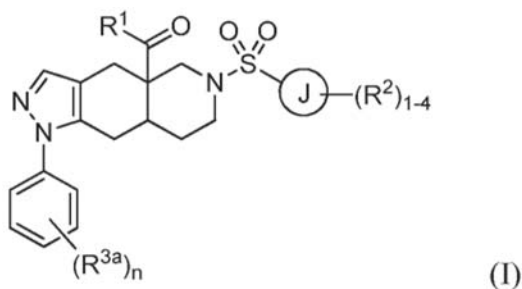
10 Antecedentes de la invención

En la mayoría de las especies, incluyendo el hombre, el glucocorticoide fisiológico es cortisol (hidrocortisona). Los glucocorticoides se secretan en respuesta a ACTH (corticotropina), que muestra tanto variaciones en el ritmo circadiano como elevaciones en respuesta a sobrecarga y alimentos. Los niveles de cortisol son sensibles en unos minutos a muchas sobrecargas físicas y fisiológicas, incluyendo traumatismos, cirugía, ejercicio, ansiedad y depresión. El cortisol es un esteroide y actúa uniéndose a un receptor intracelular, el receptor de glucocorticoides (GR). En el hombre, los receptores de glucocorticoides están presentes en dos formas: un ligando de unión a GR-alfa de 777 aminoácidos; y, una isoforma GR-beta que carece de los 50 residuos carboxi terminales. Dado que estos incluyen el dominio de unión a ligando, GR-beta es incapaz de unirse al ligando natural, y se encuentra constitutivamente localizado en el núcleo. El GR también es conocido como el receptor GR-II.

Los efectos biológicos del cortisol, incluyendo los causados por hipercortisolemia, pueden modularse a nivel de GR usando moduladores de receptor, tales como agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Varias clases diferentes de agentes pueden bloquear los efectos fisiológicos de la unión a GR-agonista. Estos antagonistas incluyen composiciones que, por unión a GR, bloquean la capacidad de un agonista de unirse de forma eficaz y/o activar el GR. Uno de dichos antagonistas de GR conocidos, mifepristona, se ha encontrado que es un agente antiglucocorticoides eficaz en seres humanos (Bertagna (1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25). La mifepristona se une al GR con alta afinidad, con una constante de disociación (K_d) de 10^{-9} M (Cadepond (1997) Annu. Rev. Med. 48:129). Lo que se necesita en la técnica son nuevas composiciones y métodos para modular los receptores GR. Sorprendentemente, la presente invención cumple estas y otras necesidades. Puede hacerse referencia adicional a los documentos WO 2005/087769, US 2012/220565 y US 8859774.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona muchos compuestos de azadecalina condensados. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula:



en donde R^1 de fórmula I es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos, cada uno de los cuales puede ser independientemente R^{1a} . Cada R^{1a} de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , N-óxido o cicloalquilo C_{3-8} . El anillo J de fórmula I puede ser un anillo arilo o un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser independientemente N, O o S. Cada R^2 de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , -CN, -OH, - $NR^{2a}R^{2b}$, - $C(O)R^{2a}$, - $C(O)OR^{2a}$, - $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, - SR^{2a} , - $S(O)R^{2a}$, - $S(O)_2R^{2a}$, cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo C_{3-8} que tiene de 1 a 3 heteroátomos en donde cada uno puede ser independientemente N, O o S. Como alternativa, dos grupos R^2 en átomos adyacentes en el anillo se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser independientemente N, O o S, en donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^{2c} . Cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . Cada R^{3a} de fórmula I puede ser independientemente un halógeno. El subíndice n de fórmula I puede ser un número entero de 0 a 3. Los compuestos de fórmula I también pueden ser las sales e isómeros de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto

de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en la modulación de un receptor de glucocorticoides, que incluye poner en contacto un receptor de glucocorticoides con un compuesto de la presente invención, modulando de este modo el receptor de glucocorticoides.

Breve descripción de las figuras

Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran varios esquemas sintéticos para fabricar los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

I. General

La presente invención proporciona compuestos para su uso en la modulación de un receptor de glucocorticoides (GR) y proporcionando de este modo efectos terapéuticos beneficiosos. Los compuestos incluyen azadecalinas condensadas con octahidro. La presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediante la modulación de un receptor GR con los compuestos de la presente invención.

II. Definiciones

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro del campo químico y biológico.

Donde los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estas también incluyen los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

"Alquilo" se refiere a un radical alifático, saturado, lineal o ramificado, que tiene el número indicado de átomos de carbono. Alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{1-7} , C_{1-8} , C_{1-9} , C_{1-10} , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_{4-5} , C_{4-6} y C_{5-6} . Por ejemplo, alquilo C_{1-6} incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, etc.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: alquil-O- . Como para el grupo alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6} . Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, 2-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a alquilo, tal como se ha definido anteriormente, donde algunos o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Como para el grupo alquilo, los grupos haloalquilo pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6} . Por ejemplo, haloalquilo incluye trifluorometilo, fluorometilo, etc. En algunos casos, el término "perfluoro" puede usarse para definir un compuesto o radical donde todos los hidrógenos están reemplazados por flúor. Por ejemplo, perfluorometano incluye 1,1,1-trifluorometilo.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. Como para el grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6} . Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos están reemplazados por un halógeno, por ejemplo por flúor, los compuestos están per-sustituidos, por ejemplo, perfluorados. Haloalcoxi incluye, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

"Cicloalquilo" se refiere a un conjunto de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico puenteado policíclico condensado, bicíclico o puenteado que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo o el número de átomos indicado. Cicloalquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C_{3-6} , C_{4-6} , C_{5-6} , C_{3-8} , C_{4-8} , C_{5-8} , C_{6-8} , C_{3-9} , C_{3-10} , C_{3-11} y C_{3-12} . Los anillos cicloalquilo monocíclicos saturados incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos y policíclicos saturados incluyen, por ejemplo, norbornano, [2.2.2] biciclooctano, decahidronaftaleno y adamantano. Los grupos cicloalquilo también pueden estar parcialmente insaturados, que tienen uno o más dobles o triples enlaces en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos que están parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno (isómeros 1,3 y 1,4), ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno, ciclooctadieno (isómeros 1,3, 1,4 y 1,5), norborneno y norbornadieno. Cuando cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-8} monocíclico saturado, los grupos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cuando cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico saturado, los grupos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo saturado que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos de N, O y S. Los heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, incluyendo, pero sin limitación, B, Al, Si y P. Los heteroátomos también pueden estar oxidados, tal como, pero sin limitación, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tal como, de 3 a 6, de 4 a 6, de 5 a 6, de 3 a 8, de 4 a 8, de 5 a 8, de 6 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 3 a 11 o de 3 a 12 miembros en el anillo. Cualquier número adecuado de heteroátomos puede incluirse en los grupos heterocicloalquilo, tal como 1, 2, 3 o 4, o de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 2 a 3, de 2 a 4 o de 3 a 4. El grupo heterocicloalquilo puede incluir grupos, tales como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, quinclidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (isómeros 1,2, 1,3 y 1,4), oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, oxano (tetrahydropirano), oxepano, tiirano, tietano, tiolano (tetrahydrotiofeno), tiano (tetrahydrotiopirano), oxazolidina, isoxalidina, tiazolidina, isotiazolidina, dioxolano, ditiolano, morfolina, tiomorfolina, dioxano o ditiano. Los grupos heterocicloalquilo también pueden condensarse a sistemas de anillo aromáticos o no aromáticos para formar miembros que incluyen, pero sin limitación, indolina.

Cuando el heterocicloalquilo incluye de 3 a 8 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, los miembros representativos incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, tetrahydrofurano, oxano, tetrahydrotiofeno, tiano, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, morfolina, tiomorfolina, dioxano y ditiano. El heterocicloalquilo también puede formar un anillo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos, incluyendo los miembros representativos, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina y morfolina.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que tiene cualquier número adecuado de átomos en el anillo y cualquier número adecuado de anillos. Los grupos arilo pueden incluir cualquier número adecuado de átomos en el anillo, tal como, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos en el anillo, así como de 6 a 10, de 6 a 12 o de 6 a 14 miembros en el anillo. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos, estar condensados para formar grupos bicíclicos o tricíclicos o unidos mediante un enlace para formar un grupo biarilo. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Otros grupos arilo incluyen bencilo, que tiene un grupo de unión de metileno. Algunos grupos arilo tienen de 6 a 12 miembros en el anillo, tal como fenilo, naftilo o bifenilo. Otros grupos arilo tienen de 6 a 10 miembros en el anillo, tales como fenilo o naftilo. Algunos otros grupos arilo tienen 6 miembros en el anillo, tales como fenilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

"Heteroarilo" se refiere a un conjunto de anillo monocíclico o condensado bicíclico o tricíclico que contiene de 5 a 16 átomos en el anillo, en donde de 1 a 5 de los átomos en el anillo son un heteroátomo tal como N, O o S. Los heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, incluyendo, pero sin limitación, B, Al, Si y P. Los heteroátomos también pueden estar oxidados, tal como, pero sin limitación, N-óxido, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$. Los grupos heteroarilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tal como, de 3 a 6, de 4 a 6, de 5 a 6, de 3 a 8, de 5 a 8, de 6 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 3 a 11 o de 3 a 12 miembros en el anillo. Cualquier número adecuado de heteroátomos puede estar incluido en los grupos heteroarilo, tal como 1, 2, 3, 4 o 5, o de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 4 o de 3 a 5. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos o de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos o de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos. El grupo heteroarilo puede incluir grupos tales como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Los grupos heteroarilo también pueden estar condensados a sistemas de anillo aromático, tales como un anillo fenilo, para formar miembros que incluyen, pero sin limitación, benzopirroles, tales como indol e isoindol, benzopiridinas, tales como quinolina e isoquinolina, benzopirazina (quinoxalina), benzopirimidina (quinazolina), benzopiridazinas, tales como ftalazina y cinnolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen anillos heteroarilo unidos mediante un enlace, tales como bipiridina. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Los grupos heteroarilo pueden estar unidos mediante cualquier posición en el anillo. Por ejemplo, pirrol incluye 1, 2 y 3-pirrol, piridina incluye 2, 3 y 4-piridina, imidazol incluye 1, 2, 4 y 5-imidazol, pirazol incluye 1, 3, 4 y 5-pirazol, triazol incluye 1, 4 y 5-triazol, tetrazol incluye 1 y 5-tetrazol, pirimidina incluye 2, 4, 5 y 6-pirimidina, piridazina incluye 3 y 4-piridazina, 1,2,3-triazina incluye 4 y 5-triazina, 1,2,4-triazina incluye 3, 5 y 6-triazina, 1,3,5-triazina incluye 2-triazina, tiofeno incluye 2 y 3-tiofeno, furano incluye 2 y 3-furano, tiazol incluye 2, 4 y 5-tiazol, isotiazol incluye 3, 4 y 5-isotiazol, oxazol incluye 2, 4 y 5-oxazol, isoxazol incluye 3, 4 y 5-isoxazol, indol incluye 1, 2 y 3-indol, isoindol incluye 1 y 2-isoindol, quinolina incluye 2, 3 y 4-quinolina, isoquinolina incluye 1, 3 y 4-isoquinolina, quinoxalina incluye 2 y 4-quinoxalina, cinnolina incluye 3 y 4-cinnolina, benzotiofeno incluye 2 y 3-benzotiofeno y benzofurano incluye 2 y 3-benzofurano.

Algunos incluyen aquellos que tienen de 5 a 10 miembros en el anillo y de 1 a 3 átomos en el anillo incluyendo N, O o S, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinnolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 8 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Algunos otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 9 a 12 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tales como

indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinnolina, benzotiofeno, benzofurano y bupiridina. Otros grupos heteroarilo más incluyen aquellos que tienen de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos en el anillo incluyendo N, O o S, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol.

5 Algunos grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros y únicamente heteroátomos de nitrógeno, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina y cinnolina. Otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros en el anillo y únicamente heteroátomos de oxígeno, tales como furano y benzofurano. Algunos otros grupos
10 heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros en el anillo y únicamente heteroátomos de azufre, tales como tiofeno y benzotiofeno. Otros grupos heteroarilo más incluyen de 5 a 10 miembros en el anillo y al menos dos heteroátomos, tales como imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, quinoxalina, quinazolina, ftalazina y cinnolina.

15 "Heteroátomos" se refiere a O, S o N.

"Sal" se refiere a sales de ácidos o bases de los compuestos usados en los métodos de la presente invención. Son ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables las sales de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), las sales de ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), las sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Puede encontrarse más información sobre sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

25 "Isómeros" se refiere a compuestos con la misma fórmula química pero que son estructuralmente distinguibles.

"Tautómero" se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma a otra.

30 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda en la administración de un principio activo y en la absorción por parte de un sujeto y que puede incluirse en las composiciones de la presente invención sin que produzcan un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, solución de Ringer lactada, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, disgregantes,
35 lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromas y colores y similares. Un experto en la técnica reconocerá que son útiles otros excipientes farmacéuticos en la presente invención.

"Modulación de un receptor de glucocorticoides" se refiere a métodos para ajustar la respuesta de un receptor de glucocorticoides hacia glucocorticoides, antagonistas, agonistas y agonistas parciales de glucocorticoides. Los
40 métodos incluyen poner en contacto un receptor de glucocorticoides con una cantidad eficaz de un antagonista, un agonista o un agonista parcial y detectar un cambio en la actividad GR.

"Modulador de GR" se refiere a compuestos que agonizan y/o antagonizan el receptor de glucocorticoides y se definen como compuestos de la fórmula I siguiente.

45 "Receptor de glucocorticoide" ("GR") se refiere a una familia de receptores intracelulares que se unen específicamente a cortisol y/o análogos de cortisol (por ejemplo, dexametasona). El receptor de glucocorticoides también se menciona como el receptor de cortisol. El término incluye isoformas de GR, GR recombinante y GR mutado.

50 "Antagonista del receptor de glucocorticoides" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe parcial o completamente (antagoniza) la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR), tal como cortisol o análogos de cortisol, sintéticos o naturales, a un GR. Un "agonista específico del receptor de glucocorticoides" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR a un agonista. Por "específico", el fármaco se une de forma preferente al GR en vez de a otros receptores de núcleo, tal
55 como el receptor de mineralocorticoides (MR) o el receptor de progesterona (PR).

"Poner en contacto" se refiere al proceso de poner en contacto al menos dos especies distintas de modo que pueden reaccionar entre sí o interactuar de modo que una tenga un efecto sobre la otra.

60 "Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como moderación; remisión; disminución de los síntomas o de la creación de la lesión, patología o afección más tolerable para el paciente; ralentización de la tasa de degeneración o declive; haciendo que el punto final de degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en parámetros
65 objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o evaluación psiquiátrica.

"Paciente" o "sujeto que lo necesita" se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a una afección que puede tratarse mediante la administración de una composición farmacéutica tal como se proporciona en el presente documento. Los ejemplos no limitantes incluyen seres humanos, otros mamíferos y otros animales no mamíferos.

"Trastorno" o "afección" se refiere a un estado de bienestar o a un estado de salud de un paciente o sujeto que puede tratarse con los moduladores del receptor de glucocorticoides de la presente invención. Los ejemplos de trastornos o afecciones incluyen, pero sin limitación, obesidad, hipertensión, depresión, ansiedad y síndrome de Cushing.

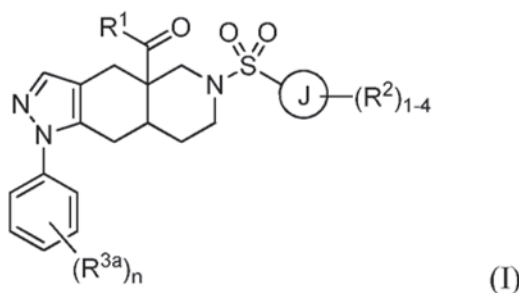
"Antagonizar" se refiere a bloquear la unión de un agonista a una molécula receptora o inhibir la señal producida por un receptor-agonista. Un receptor agonista bloquea o atenúa las respuestas mediadas por el agonista.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente funcional conjugado o de una composición farmacéutica útil para tratar o mejorar una enfermedad o afección identificada o para mostrar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse por cualquier método de ensayo conocido en la técnica.

La descripción de los compuestos de la presente invención está limitada por los principios de enlace químico conocidos por los expertos en la técnica. Por consiguiente, donde un grupo puede sustituirse por uno o más de un número de sustituyentes, dichas sustituciones se seleccionan para cumplir con los principios de enlace químico y para dar compuestos que no son intrínsecamente inestables y/o que un experto en la técnica conocería que son inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras o fisiológicas.

III. Compuestos

La presente invención proporciona muchos compuestos de azadecalina condensados. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula:



en donde R^1 de fórmula I es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos, cada uno de los cuales puede ser independientemente R^{1a} . Cada R^{1a} de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , N-óxido o cicloalquilo C_{3-8} . El anillo J de fórmula I puede ser un anillo arilo o un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser independientemente N, O o S. Cada R^2 de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , -CN, -OH, - $NR^{2a}R^{2b}$, - $C(O)R^{2a}$, - $C(O)OR^{2a}$, - $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, - SR^{2a} , - $S(O)R^{2a}$, - $S(O)_2R^{2a}$, cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo C_{3-8} que tiene de 1 a 3 heteroátomos en donde cada uno puede ser independientemente N, O o S. Como alternativa, dos grupos R^2 en átomos adyacentes en el anillo se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser independientemente N, O o S, en donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^{2c} . Cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . Cada R^{3a} de fórmula I puede ser independientemente un halógeno. El subíndice n de fórmula I puede ser un número entero de 0 a 3. Los compuestos de fórmula I también pueden ser las sales e isómeros de los mismos.

En algunas realizaciones, en donde R^1 de fórmula I puede ser un anillo heteroarilo 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre R^{1a} . Cada R^{1a} de fórmula I puede ser hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} . El anillo J de fórmula I puede ser un anillo arilo o un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S. Cada R^2 de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , CN, - $NR^{2a}R^{2b}$, cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo C_{3-8} que tiene de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S. N, O o S, en donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^{2c} . Cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . Cada R^{3a} puede ser independientemente halógeno. El subíndice n de fórmula I puede ser un número entero de 0 a 3. Los compuestos de fórmula I también pueden ser las sales e isómeros de los mismos.

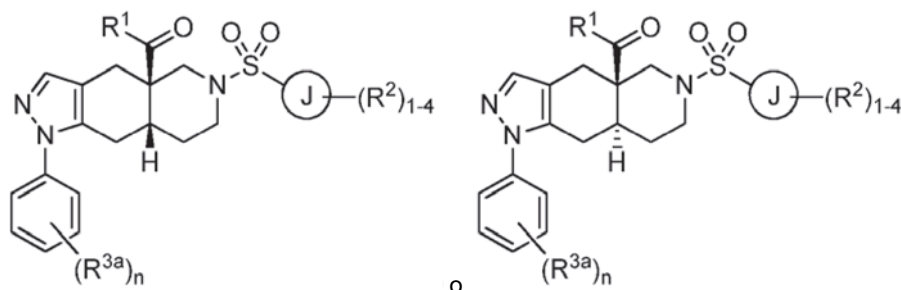
En algunas realizaciones, R^1 puede ser un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que puede ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a} . Cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno o haloalquilo C_{1-6} . El anillo J puede ser un anillo arilo o un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, que pueden ser independientemente N o S. Cada R^2 de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} o -CN. R^{3a} puede ser F. El subíndice n puede ser un número entero de 0 a 1.

En algunas realizaciones, R^1 puede ser un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser independientemente N o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a} . Cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . El anillo J puede ser fenilo, piridina, pirazol o triazol. Cada R^2 puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} o -CN. R^{3a} puede ser F.

En algunas realizaciones, R^1 puede ser piridina o triazol. El anillo J puede ser fenilo, piridina, pirazol o triazol. Cada R^2 puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} o -CN. R^{3a} puede ser F. En algunas realizaciones, R^1 puede ser 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina o 4-piridina. En algunas realizaciones, R^1 puede ser 2-piridina; 2-tiazol o 4-tiazol. En algunas realizaciones, R^1 puede ser piridina. En algunas realizaciones, R^1 puede ser triazol. En algunas realizaciones, R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo, piridina, pirazol o triazol. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo o 1,2,4-triazol-5-ilo. En algunas realizaciones, R^2 puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, F, Cl o -CF₃.

Los compuestos de la presente invención incluyen al menos un centro estereogénico en el carbono de cabeza de puente. Por consiguiente, los compuestos pueden incluir una mezcla de isómeros, incluyendo enantiómeros en una mezcla racémica o en mezclas enantioméricamente puras que sustancialmente son el isómero R o S. Los compuestos también pueden adoptar una conformación cis o trans a través de los carbonos cabeza de puente (carbonos 4a y 8a) de la porción 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolina de los compuestos. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I pueden tener la siguiente estructura:



Puede usarse cualquier heteroarilo adecuado para R^1 en los compuestos de la presente invención, tal como se ha definido en las definiciones anteriores. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R^1 puede tener de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a} . En algunas realizaciones, el heteroarilo de R^1 puede tener de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a} . En algunas realizaciones, el heteroarilo de R^1 puede tener de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a} . En algunas realizaciones, el heteroarilo de R^1 puede tener de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N o S, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a} .

En algunas realizaciones, el heteroarilo de R^1 puede ser pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina o piridazina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R^1 puede ser 2-pirrol, 3-pirrol, 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 3-isoxazol, 4-isooxazol, 5-isooxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina, 2-pirimidina, 4-

pirimidina, 5-pirimidina, 6-pirimidina, 3-piridazina, 4-piridazina, 5-piridazina o 6-piridazina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser pirazol, imidazol, triazol, furano, oxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, piridina, pirazina o pirimidina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser imidazol, furano, oxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol o piridina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina, pirazina, 2-pirimidina, 4-pirimidina, 5-pirimidina o 6-pirimidina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 3-pirazol, 4-pirazol, 2-imidazol, 1,2,4-triazol-5-ilo, 2-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina o 2-pirimidina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina o 4-piridina.

En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser piridina o tiazol. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina o 4-piridina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 2-tiazol, 4-tiazol o 2-piridina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser piridina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser tiazol.

En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a}. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, N-óxido, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₈. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. El alquilo de R^{1a} puede ser cualquier grupo alquilo adecuado, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, entre otros. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o pirrolidinilo. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, metilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno o metilo.

En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 3-pirazol, 4-pirazol, 2-imidazol, 1,2,4-triazol-5-ilo, 2-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina o 2-pirimidina y el anillo J puede ser 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo o isoxazol-4-ilo.

El anillo J de fórmula I puede ser cualquier anillo adecuado. En algunas realizaciones, el anillo J de fórmula I puede ser un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo, en donde los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo pueden tener de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen aquellos definidos en las definiciones anteriores. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser tetrahydrofurano. Los grupos arilo adecuados para el anillo J incluyen aquellos definidos en las definiciones anteriores. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo y naftilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo del anillo J puede ser fenilo. Los grupos heteroarilo adecuados para el anillo J incluyen aquellos definidos en las definiciones anteriores. Los grupos heteroarilo representativos incluyen pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo o tiofeno. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol o isoxazol. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo, piridina, pirazol o triazol. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 1,2,4-triazol-5-ilo. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser piridina. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser pirazol. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser triazol.

El anillo J de fórmula I puede estar sustituido con cualquier número adecuado de grupos R². Cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en donde los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos R^{2c}. En algunas realizaciones, cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)OR^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en donde el grupo heterocicloalquilo tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en donde el grupo heterocicloalquilo tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos. Cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en donde los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos R^{2c}. En algunas realizaciones, cada R² puede

ser independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -CN o heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es N. Los grupos heterocicloalquilo que tienen de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos con al menos un nitrógeno incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (isómeros 1,2, 1,3 y 1,4), oxazolidina, isoxalidina, tiazolidina, isotiazolidina, morfolina o tiomorfolina. En algunas realizaciones, cada R² puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, F, Cl, -CF₃, CH₂OMe, OMe, OCHF₂, -CN, -NMe₂, -C(O)OH, -C(O)NMe₂, -S(O)₂Me, pirrolidina, piperidina o morfolina. En algunas realizaciones, cada R² puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, -CF₃, OMe, OCHF₂, -CN, -NMe₂, -S(O)₂Me, pirrolidina, piperidina o morfolina. En algunas realizaciones, cada R² puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, F, Cl y -CF₃. En algunas realizaciones, R² puede ser -CF₃. El anillo J puede estar sustituido con 1,2, 3 o 4 grupos R². En algunas realizaciones, el anillo J está sustituido con 1 grupo R².

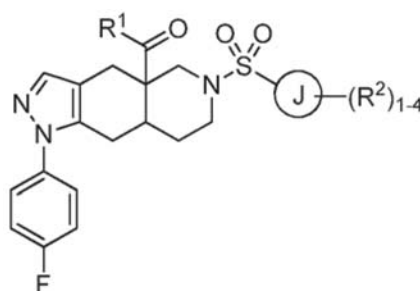
Como alternativa, se pueden combinar dos grupos R² en átomos adyacentes del anillo J para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser cada uno N, O o S, en donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^{2c}. Cuando se combinan dos grupos R², se puede formar cualquier grupo heterocicloalquilo adecuado. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo formado mediante la combinación de dos grupos R² puede tener 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos que pueden ser cada uno N, O o S. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo formado por la combinación de dos grupos R² puede tener 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos que pueden ser cada uno N u O. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo formado por la combinación de dos grupos R² puede tener 6 miembros en el anillo y 2 heteroátomos que pueden ser cada uno N u O. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo formado por la combinación de dos grupos R² puede ser morfolina. Cuando el anillo J es piridina y el heterocicloalquilo formado por la combinación de dos grupos R², la combinación puede ser cualquier pirido-oxazina adecuada tal como 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo. Y cuando los dos grupos R² se combinan para formar un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos R^{2c} tales como H o Me.

De manera adicional se pueden sustituir varios grupos R² con uno o más de R^{2a} y R^{2b}. R^{2a} y R^{2b} pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

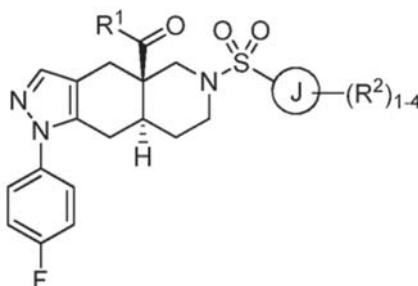
Cada R^{3a} puede ser cualquier halógeno. En algunas realizaciones, cada grupo R^{3a} puede ser independientemente F, I, Cl o Br. En algunas realizaciones, R^{3a} puede ser F. El grupo R^{3a} puede estar presente en cualquier posición en el anillo fenilo para formar un anillo 2, 3 o 4 sustituido. En algunas realizaciones, el anillo fenilo está sustituido en la posición 4.

El subíndice n de fórmula I puede ser un número entero de 0 a 3. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 0 o 1. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 0. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 1.

Cuando R^{3a} de fórmula I es 4-flúor, los compuestos de la presente invención pueden tener la siguiente estructura:



o



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser:

[illegible]

pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-6-((2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-
 5 pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 10 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-
 pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona o
 ((4aR,8aS)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 15 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser las sales e isómeros de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención incluyen las formas de sal de los mismos. Los ejemplos de formas de sal aplicables incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yohídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen las sales de aminoácidos tales como arginato y similares y las sales de ácidos orgánicos tales como ácido glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases. Puede encontrarse más información sobre sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de un modo convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D) o (L) para aminoácidos y los isómeros individuales están abarcados en el alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que son conocidos en la técnica por ser demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. La presente invención pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) o (D) y (L) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales.

Los isómeros incluyen compuestos que tienen el mismo número y clase de átomos y, por tanto, el mismo pero molecular, pero difieren con respecto al ordenamiento estructural o la configuración de los átomos.

Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas incluidas dentro del alcance de la invención. Tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de

los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I), carbono 13 (^{13}C) o carbono 14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos, que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse tal como se muestra en la **figura 1**. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales, empleando los métodos sintéticos conocidos y empleando los métodos descritos en el documento de Estados Unidos n.º 7.928.237. Los ésteres I se convierten en las cetonas IV por reacción con un reactivo organometálico apropiado, tal como un reactivo de Grignard, un reactivo de organolitio, un reactivo de organoboro, un reactivo de organocerio o un reactivo de organocinc en un disolvente tal como éter o tetrahidrofurano o un disolvente aprótico similar. Preferentemente, la reacción se realiza usando un reactivo de aril litio en un disolvente tal como éter o tetrahidrofurano. Puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción a temperatura reducida. Las cetonas de fórmula IV también se preparan por reacción de un aldehído de fórmula II con un reactivo organometálico apropiado, seguido de oxidación de los alcoholes resultantes de fórmula III con un agente de oxidación adecuado tal como el reactivo de peryodinano de peryodinano de Dess-Martin en un disolvente inerte tal como diclorometano. El grupo protector de *terc*-butoxicarbonilo se elimina de IV por tratamiento con un ácido, tal como HCl, HBr, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, preferentemente HCl o ácido trifluoroacético, opcionalmente en un disolvente tal como dioxano, diclorometano, etanol o tetrahidrofurano, tanto en condiciones anhidras como acuosas. Preferentemente, la reacción se realiza usando o bien HCl en dioxano o bien ácido trifluoroacético en diclorometano. Las aminas V se convierten en los compuestos de fórmula (1) por tratamiento con un haluro de sulfonilo sustituido apropiado, tal como el cloruro de sulfonilo VI, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano, preferentemente diclorometano, en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. Puede ser conveniente realizar la reacción de sulfonilación *in situ*, sin aislamiento de la amina V. Los compuestos de fórmula (1) también pueden prepararse a partir de las aminas de fórmula V en una secuencia de dos etapas que comienza con la reacción de las aminas V con un cloruro de sulfonilo halo-sustituido, VII, para proporcionar un derivado de sulfonamida halosustituida ilustrada por VIII (en donde X representa un halógeno). El sustituyente halógeno X puede convertirse en un sustituyente R^2 mediante cualquier método habitual conocido por los expertos en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (1) se preparan según muestra la **figura 2**. El grupo protector de *terc*-butoxicarbonilo se elimina de I por tratamiento con un ácido, tal como HCl, HBr, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, preferentemente HCl o ácido trifluoroacético, opcionalmente en un disolvente tal como dioxano, diclorometano, etanol o tetrahidrofurano, tanto en condiciones anhidras como acuosas. Preferentemente, la reacción se realiza usando o bien HCl en dioxano o bien ácido trifluoroacético en diclorometano. Las aminas IX se convierten en las sulfonamidas de fórmula X, tal como se ha descrito para la conversión de las aminas de fórmula V en sulfonamidas de fórmula (1). El grupo éster de los compuestos de fórmula X se convierte en un aldehído de fórmula XI usando un agente reductor tal como DIBAL-H, LiAlH_4 o RED-AL, preferentemente DIBAL-H en un disolvente inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferentemente diclorometano. Puede ser conveniente convertir X en XI usando un proceso de dos etapas que implica la reducción del éster a un alcohol y la posterior oxidación del alcohol a un aldehído de fórmula XI. La oxidación puede realizarse usando cualquier procedimiento adecuado, tal como la reacción de Swern o un reactivo de oxidación tal como el reactivo peryodinano de Dess-Martin en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los aldehídos de fórmula XI se convierten en alcoholes de fórmula XII usando un reactivo organometálico adecuado, tal como un reactivo de Grignard, un reactivo de organolitio, un reactivo de organoboro, un reactivo de organocerio o un reactivo de organocinc. Los alcoholes de fórmula XII se convierten en cetonas de fórmula (1) mediante oxidación. Las condiciones de oxidación adecuadas incluyen la reacción Swern y el uso del reactivo de peryodinano de Dess-Martin. Como alternativa, los ésteres de fórmula X se convierten directamente a cetonas de fórmula (1) usando un reactivo organometálico apropiado, preferentemente un reactivo de aril litio en un disolvente adecuado, tal como éter o tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula I en donde J representa a triazol y R^2 representa alquilo requieren la síntesis del cloruro de triazol sulfonilo apropiado. Los cloruros de triazol sulfonilo cloruros empleados en la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, tal como el método representado en la **figura 3**. En la figura 3, alk representa un grupo alquilo. El triazol tiol XIII comercialmente disponible se convierte en un tiol adecuadamente protegido, tal como el benciltio triazol XIV, usando cualesquiera condiciones

adecuadas conocidas por los expertos en la técnica. Preferentemente, el tiol XIII se trata con bromuro de bencilo en un disolvente adecuado, tal como etanol. La alquilación de un tiol protegido, tal como el bencil tiol XIV proporciona una mezcla de tres alquil pirazoles XVa regioisoméricos, XVb y XVc. La proporción exacta de los productos depende de las condiciones usadas para la reacción de alquilación. Por ejemplo, el uso de un yoduro de alquilo apropiado en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico proporciona triazol XVa como producto principal. La regioquímica de los triazoles alquilados se determina usando un método adecuado conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la regioquímica puede asignarse por comparación con información de la bibliografía específica, realizando experimentos NOE, mediante manipulación química para proporcionar compuestos de estructura conocida o mediante comparación con muestras fabricadas por una ruta sintética ambigua, alternativa. Por ejemplo, la ruta sintética representada en la figura 4 proporciona de manera específica sulfuros de triazol de fórmula XVc. En la **figura 4**, alk representa un grupo alquilo.

Los triazoles de fórmula XV se convierten en grupos sulfonilo de fórmula XVI usando cualquier método apropiado conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede emplearse escisión oxidativa del grupo tiobencilo usando un agente de oxidación adecuado. El uso de N-clorosuccinimida o cloro gaseoso, en un disolvente adecuado tal como ácido acético, proporciona cloruros de sulfonilo de fórmula XVI.

IV. Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

A. Formulación

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse en una amplia diversidad de formas de dosificación orales, parenterales y tópicas. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas para chupar, sellos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, etc., adecuadas para su ingestión por parte del paciente. Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por inyección, es decir, intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. También, las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones de esta invención también pueden administrarse por vía intraocular, intravaginal e intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones de aerosol (para ejemplos de inhalantes de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995). Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas para los compuestos de la presente invención, los transportadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. Los detalles sobre las técnicas para la formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes, véase, por ejemplo, la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

En los polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente, que está en una mezcla con el componente activo dividido finamente. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente del 5 % o el 10 % al 70 % de los compuestos de la presente invención.

Los excipientes sólidos adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio; estearato de magnesio; talco; pectina; dextrina; almidón; tragacanto; una cera de punto de fusión bajo; manteca de cacao; hidratos de carbono; azúcares incluyendo, pero sin limitación, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas incluyendo goma arábiga y tragacanto; así como proteínas incluyendo, pero sin limitación, gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

A los núcleos de gragea se les proporcionan recubrimientos adecuados tales como soluciones de azúcar concentradas, que también pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación del producto o para caracterizar la cantidad de compuesto activo (es decir, la dosificación). Las preparaciones farmacéuticas de la invención también pueden usarse por vía oral usando, por ejemplo, cápsulas de ajuste hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los compuestos de la presente invención mezclados con una carga o aglutinantes

tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos de la presente invención pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

5 Para preparar supositorios, primero se funde una cera bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y los compuestos de la presente invención se dispersan de forma homogénea en la misma, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño adecuado, se deja enfriar y, por lo tanto, solidificar.

10 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones acuosas de propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

15 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo los compuestos de la presente invención en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina),
20 un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éter parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol) o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol anhídrido (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse para su osmolaridad.

30 También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

35 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los compuestos de la presente invención en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una
40 preparación oral sabrosa, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como un ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen
45 natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilen sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un agente
50 colorante.

Las composiciones de la presente invención también pueden suministrarse en forma de microesferas para su liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas pueden formularse para su administración mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase
55 Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Tanto la vía transdérmica como la vía intradérmica producen un suministro constante durante semanas o meses.

60 En otra realización, las composiciones de la presente invención pueden formularse para administración parenteral, tal como administración intravenosa (IV) o administración en una cavidad corporal o lumen de un órgano. Las formulaciones para la administración comprenderán habitualmente una solución de las composiciones de la presente invención disuelta en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes adecuados que pueden emplearse están el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, habitualmente pueden
65 emplearse aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo, pueden usarse ácidos grasos

- tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y están generalmente libres de materia no deseada. Estas formulaciones pueden esterilizarse por técnicas convencionales de esterilización bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según lo necesario para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes de ajuste del pH y tamponantes, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro sódico, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de las composiciones de la presente invención en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de líquido, en las viscosidades, el peso corporal y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades de los pacientes. Para administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butanodiol.
- En otra realización, las formulaciones de las composiciones de la presente invención pueden administrarse por el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, empleando ligandos adheridos al liposoma, o adheridos directamente al oligonucleótido, que se unen a los receptores de proteína de membrana superficial de la célula que provocan la endocitosis. Usando liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para las células diana o se dirigen de otro modo de forma preferente a un órgano específico, se puede focalizar el suministro de las composiciones de la presente invención en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).
- Los sistemas de liberación de fármacos basadas en lípidos incluyen soluciones lipídicas, emulsiones lipídicas, dispersiones lipídicas, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) y sistemas de suministro de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS). En particular, SEDDS y SMEDDS son mezclas isotrópicas de lípidos, tensioactivos y cotensioactivos que pueden dispersarse de manera espontánea en el medio acuoso y formar emulsiones finas (SEDDS) o microemulsiones (SMEDDS). Los lípidos útiles en las formulaciones de la presente invención incluyen cualquier lípido natural o sintético incluyendo, pero sin limitación, aceite de semilla de sésamo, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de cacahuete, ésteres de ácido graso, ésteres de glicerol, Labrafil®, Labrasol®, Cremophor®, Solutol®, Tween®, Capryol®, Capmul®, Captex® y Peceol®.

B. Administración

- Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden suministrarse por cualquier medio adecuado, que incluye métodos orales, parenterales y tópicos. Los métodos de administración transdérmica, mediante una ruta tópica, pueden formularse en forma de barritas aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.
- La preparación farmacéutica está preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los compuestos y composiciones de la presente invención. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades concretas de la preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar del mismo o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.
- Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar de forma conjunta con otros agentes. La administración conjunta incluye administrar el compuesto o composición de la presente invención dentro de las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas del otro agente. La administración conjunta también incluye la administración simultánea, de forma aproximadamente simultánea (por ejemplo, dentro de los 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos entre sí) o de forma secuencial en cualquier orden. Además, cada uno de los compuestos y composiciones de la presente invención puede administrarse una vez al día o dos, tres o más veces al día para proporcionar de este modo el nivel de dosificación preferido por día.
- En algunas realizaciones, la administración conjunta puede realizarse mediante formulación conjunta, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluye los compuestos y composiciones de la presente invención y cualquier otro agente. Como alternativa, los diversos componentes pueden formularse por separado.
- Los compuestos y composiciones de la presente invención y cualquier otro agente, pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada y puede depender de diversos factores incluyendo, pero sin limitación, el peso y la edad del sujeto, el estado patológico, etc. Intervalos de dosificación adecuados incluyen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10.000 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg. Las dosificaciones adecuadas también incluyen aproximadamente 1 mg, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg.

La composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse combinados entre sí, con otros agentes activos que se sabe que son útiles en la modulación de un receptor de glucocorticoides o con agentes adyuvantes que pueden no ser eficaces en solitario, pero que pueden contribuir a la eficacia del principio activo.

V. Método de modulación de un receptor de glucocorticoides y tratamiento de un trastorno

La presente solicitud describe un método para modular un receptor de glucocorticoides que incluye poner en contacto un receptor de glucocorticoides con un compuesto de la presente invención, modulando de este modo el receptor de glucocorticoides.

La presente solicitud describe un método para tratar un trastorno a través de la antagonización de un receptor de glucocorticoides, incluyendo administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, tratando de ese modo el trastorno.

La presente solicitud describe un método para tratar un trastorno a través de la antagonización de un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, tratando de ese modo el trastorno.

En una realización ilustrativa, el modulador de GR es un antagonista de la actividad de GR (también mencionado en el presente documento como "un antagonista del receptor de glucocorticoides"). Un antagonista del receptor de glucocorticoides, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier composición o compuesto que inhiba parcial o completamente (antagonice) la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR) (por ejemplo, cortisol y análogo sintético o natural de cortisol) a un GR, inhibiendo de ese modo cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR al agonista.

En una realización relacionada, el modulador de GR es un antagonista específico del receptor de glucocorticoides. Como se usa en el presente documento, un antagonista específico del receptor de glucocorticoides se refiere a una composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR a un agonista por unión preferente al GR en lugar de a otro receptor nuclear (NR). En algunas realizaciones, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une preferiblemente a GR en lugar de al receptor de mineralocorticoides (MR) o al receptor de progesterona (PR). En una realización ilustrativa, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une preferiblemente a GR en lugar de al receptor de mineralocorticoides (MR). En otra realización ejemplar, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une preferentemente a GR en lugar de al receptor de progesterona (PR).

En una realización relacionada, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une a GR con una constante de asociación (K_d) que es al menos 10 veces menor que la K_d para otro receptor nuclear. En otra realización, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une a GR con una constante de asociación (K_d) que es al menos 100 veces menor que la K_d para el otro receptor nuclear. En otra realización, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une a GR con una constante de asociación (K_d) que es al menos 1000 veces menor que la K_d para el otro receptor nuclear.

Los ejemplos de trastornos o afecciones adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero sin limitación, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, potenciación cognitiva, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, debilidad muscular, enfermedades inflamatorias, artrosis, artritis reumatoide, asma y rinitis, dolencias relacionadas con la función suprarrenal, infección vírica, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, alergias, cicatrización de heridas, comportamiento compulsivo, resistencia a múltiples fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, trastorno de estrés postraumático, fracturas de huesos posquirúrgicas, catabolismo médico, depresión psicótica mayor, deterioro cognitivo leve, psicosis, demencia, hiperglucemia, retinopatía serosa central, dependencia del alcohol, trastornos por estrés, ganancia de peso inducida por antipsicóticos, delirios, deterioro cognitivo en pacientes deprimidos, deterioro cognitivo en individuos con síndrome de Down, psicosis asociada con tratamiento con interferón-alfa, dolor crónico, dolor asociado con enfermedad de reflujo gastroesofágico, psicosis posparto, depresión posparto, trastornos neurológicos en bebés prematuros, dolores de cabeza por migraña, y cánceres tal como cáncer de ovario, mama y próstata. En algunas realizaciones, el trastorno o afección puede ser depresión psicótica mayor, trastornos por estrés o ganancia de peso inducida por antipsicóticos. En otras realizaciones, el trastorno o afección puede ser síndrome de Cushing.

A. Ensayo de unión

Los moduladores de GR de esta invención pueden ensayarse para su actividad de unión en una diversidad de ensayos. Por ejemplo, cribando la capacidad de competir con un ligando de GR, tal como dexametasona, por la unión al receptor de glucocorticoides. Los expertos en la técnica reconocerán que hay varias maneras de realizar dichos ensayos de unión competitiva. En algunas realizaciones, el GR se preincuba con un ligando marcado de GR y después se pone

en contacto con un compuesto de ensayo. Este tipo de ensayo de unión competitiva también puede mencionarse en este documento como ensayo de desplazamiento de unión. La alteración (por ejemplo, una disminución) de la cantidad de ligando unido a GR indica que la molécula es un modulador potencial de GR. Como alternativa, la unión de un compuesto de ensayo a GR puede medirse directamente con un compuesto de ensayo marcado. Este último tipo de ensayo se llama ensayo de unión directa.

Tanto los ensayos de unión directa como los ensayos de unión competitiva pueden usarse en una diversidad de formatos diferentes. Los formatos pueden ser similares a los usados en inmunoensayos y ensayos de unión al receptor. Para una descripción de diferentes formatos para ensayos de unión, incluyendo ensayos de unión competitiva y ensayos de unión directa, véase Basic and Clinical Immunology 7ª Edición (D. Stites y A. Terr ed.) 1991; Enzyme Immunoassay, E.T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida (1980); y "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays," P. Tijssen, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam (1985).

En ensayos de unión competitiva en fase sólida, por ejemplo, el compuesto de muestra puede competir con un analito marcado por los sitios de unión específica en un agente de unión unido a una superficie sólida. En este tipo de formato, el analito marcado puede ser un ligando de GR y el agente de unión puede ser un GR unido a una fase sólida. Como alternativa, el analito marcado puede ser GR marcado y el agente de unión puede ser un ligando de GR en fase sólida. La concentración de analito marcado unido al agente de captura es inversamente proporcional a la capacidad de un compuesto de ensayo de competir en el ensayo de unión.

Como alternativa, el ensayo de unión competitivo puede realizarse en fase líquida, y puede usarse cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas en la técnica para separar la proteína marcada unida de la proteína marcada no unida. Por ejemplo, se han desarrollado varios procedimientos para distinguir entre el ligando unido y el exceso de ligando unido o entre el compuesto de ensayo unido y el exceso de compuesto de ensayo no unido. Estos incluyen la identificación del complejo unido por sedimentación en gradientes de sacarosa, electroforesis en gel o enfoque isoelectrónico en gel; precipitación del complejo de receptor-ligando con sulfato de protamina o adsorción en hidroxilapatita; y la eliminación de los compuestos o ligandos no unidos por adsorción en carbón vegetal recubierto con dextrano (DCC) o unión a anticuerpo inmovilizado. Después de la separación, se determina la cantidad de ligando o compuesto de ensayo unido.

Como alternativa, puede realizarse un ensayo de unión homogénea en que no se necesita una etapa de separación. Por ejemplo, puede alterarse un marcador en el GR por la unión del GR a su ligando o compuesto de ensayo. Esta alteración en el GR marcado provoca una disminución o aumento en la señal emitida por el marcador, de modo que la medición del marcador al final del ensayo de unión permite la detección o cuantificación del GR en el estado unido. Puede usarse una amplia variedad de marcadores. El componente puede marcarse por uno cualquiera de varios métodos. Los marcadores radiactivos útiles incluyen aquellos que incorporan ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C , o ^{32}P . Los marcadores no radiactivos útiles incluyen aquellos que incorporan fluoróforos, agentes quimioluminiscentes, agentes fosforescentes, agentes electroquimioluminiscentes y similares. Los agentes fluorescentes son especialmente útiles en técnicas analíticas que se usan para detectar desplazamientos en la estructura de la proteína tales como anisotropía de fluorescencia y polarización de fluorescencia. La elección del marcador depende de la sensibilidad requerida, la facilidad de conjugación con el compuesto, las necesidades de estabilidad y la instrumentación disponible. Para una revisión de los diversos sistemas de marcaje y producción de señales que pueden usarse, véase la Patente de EE.UU. N.º 4.391.904. El marcador puede acoplarse directa o indirectamente al componente deseado del ensayo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Pueden usarse métodos de cribado de alto rendimiento para ensayar una gran cantidad de compuestos moduladores potenciales. Dichas "bibliotecas de compuestos" se criban entonces en uno o más ensayos, como se describe en el presente documento, para identificar aquellos miembros de la biblioteca (especies o subclases químicas particulares) que presentan una actividad característica deseada. La preparación y cribado de bibliotecas químicas son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los dispositivos para la preparación de bibliotecas químicas están disponibles en el mercado (véase, por ejemplo, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA).

B. Ensayos basados en células

Los ensayos basados en células implican células completas o fracciones celulares que contienen GR para ensayar la unión o modulación de la actividad de GR por un compuesto de la presente invención. Los tipos celulares ejemplares que pueden usarse de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, por ejemplo, cualquier célula de mamífero incluyendo leucocitos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, tales como linfocitos T y linfocitos B, leucemias, linfomas de Burkitt, células tumorales (incluyendo células con virus del tumor mamario del ratón), células endoteliales, fibroblastos, células cardíacas, células musculares, células tumorales de mama, carcinomas de cáncer de ovario, carcinomas de cuello de útero, glioblastomas, células hepáticas, células renales y células neuronales, así como células fúngicas, incluyendo levaduras. Las células pueden ser células primarias o células tumorales u otros tipos de líneas celulares inmortales. Por supuesto, el GR puede expresarse en células que no expresan una versión endógena de GR.

En algunos casos, pueden usarse fragmentos de GR, así como fusiones proteínicas, para el cribado. Cuando se desean moléculas que compitan por la unión con los ligandos de GR, los fragmentos de GR usados son fragmentos capaces de unirse a los ligandos (por ejemplo, dexametasona). Como alternativa, pueden usarse cualquier fragmento de GR como diana para identificar moléculas que se unan a GR. Los fragmentos de GR pueden incluir cualquier fragmento de, por ejemplo, al menos 20, 30, 40, 50 aminoácidos hasta una proteína que contenga todos salvo un aminoácido de GR.

En algunas realizaciones, la señalización activada por la activación de GR se usa para identificar moduladores de GR. La actividad de señalización de GR puede determinarse de muchas maneras. Por ejemplo, pueden controlarse los eventos moleculares posteriores para determinar la actividad de señalización. Los eventos posteriores incluyen aquellas actividades o manifestaciones que se producen como resultado de la estimulación de un receptor de GR. Los eventos posteriores ejemplares útiles en la evaluación funcional de la activación transcripcional y el antagonismo en células inalteradas incluyen la regulación por aumento de varios genes dependientes del elemento de respuesta de glucocorticoides (GRE) (PEPCK, tirosina amino transferasa, aromatasas). Además, pueden usarse tipos celulares específicos susceptibles a la activación por GR, tal como la expresión de osteocalcina en osteoblastos que están regulados por disminución por los glucocorticoides; hepatocitos primarios que muestran regulación por aumento mediada por glucocorticoides de PEPCK y glucosa-6-fosfato (G-6-Pasa)). La expresión génica mediada por GRE también se ha demostrado en líneas celulares transfectadas usando secuencias reguladas por GRE bien conocidas (por ejemplo, el promotor del virus del tumor mamario del ratón (MMTV) transfectado en dirección 5' de una construcción de un gen indicador). Los ejemplos de construcciones de genes indicadores útiles incluyen luciferasa (luc), fosfatasa alcalina (ALP) y cloranfenicol acetil transferasa (CAT). La evaluación funcional de la represión transcripcional puede realizarse en líneas celulares tales como monocitos o fibroblastos de piel humana. Los ensayos funcionales útiles incluyen aquellos que miden la expresión de IL-6 estimulada por IL-1 β ; la regulación por disminución de colagenasa, ciclooxigenasa-2 y diversas quimiocinas (MCP-1, RANTES); la liberación de citocinas estimulada por LPS, por ejemplo, TNF α ; o la expresión de genes regulada por los factores de transcripción NF κ B o AP-1 en líneas celulares transfectadas.

Típicamente, los compuestos que se ensayan en ensayos de células completas también se ensayan en un ensayo de citotoxicidad. Los ensayos de citotoxicidad se usan para determinar el grado al que un efecto modulador percibido se debe a efectos celulares que no son de unión a GR. En una realización ilustrativa, el ensayo de citotoxicidad incluye poner en contacto una célula constitutivamente activa con el compuesto de ensayo. Cualquier disminución en la actividad celular indica un efecto citotóxico.

C. Especificidad

Los compuestos de la presente invención pueden someterse a un ensayo de especificidad (también mencionado en este documento como ensayo de selectividad). Típicamente, los ensayos de especificidad incluyen ensayar un compuesto que se une a GR *in vitro* o en un ensayo basado en células para el grado de unión a proteínas que no son GR. Los ensayos de selectividad pueden realizarse *in vitro* o en sistemas basados en células, como se ha descrito anteriormente. La unión puede ensayarse frente a cualquier proteína apropiada que no sea GR, incluidos los anticuerpos, receptores, enzimas y similares. En una realización ilustrativa, la proteína de unión que no es GR es un receptor de superficie celular o un receptor nuclear. En otra realización ejemplar, la proteína que no es GR es un receptor de esteroides, tal como un receptor de estrógenos, receptor de progesterona, receptor de andrógenos o receptor de mineralocorticoides.

Los términos y expresiones que se han empleado en este documento se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, reconociéndose que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Además, una cualquiera o más de las características de cualquier realización de la invención pueden combinarse con una cualquiera o más de otras características de cualquier otra realización de la invención, sin alejarse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características de los compuestos moduladores de GR son igualmente aplicables a los métodos de tratamiento de estados patológicos y/o las composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

VI. Ejemplos

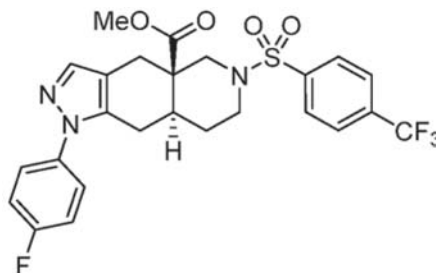
Las estructuras se nombran de acuerdo con la nomenclatura estándar IUPAC usando el CambridgeSoft ChemDraw naming package.

Los espectros de la RMN ^1H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Bruker Avance III (400 MHz).

Los experimentos de espectrometría de masa (LCMS) para determinar los tiempos de retención y los iones de masa asociados se realizaron como sigue: los experimentos se realizaron usando un espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent Infinity 1260 LC 6120 con electronebulización de iones positivos y negativos y detección ELS/UV @ 254 nm

usando una columna Agilent Zorbax Extend C18, Rapid Resolution HT 1,8 micrómetros C18 30 x 4,6 mm y un caudal de 2,5 ml/minuto. El sistema disolvente inicial fue agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) aumentando a 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante los siguientes 3,0 minutos, después se incrementó el caudal a 4,5 ml/minuto y se mantuvo durante 0,5 minutos al 95 % de B. Durante 0,1 minutos, se volvió al gradiente de 95 % de A y 5 % de B y 3,5 ml/minuto y se mantuvo a estas condiciones durante 0,3 minutos; los últimos 0,1 minutos dieron como resultado la vuelta a las condiciones de partida iniciales, 95% de A y 5 % de B a 2,5 ml/minuto.

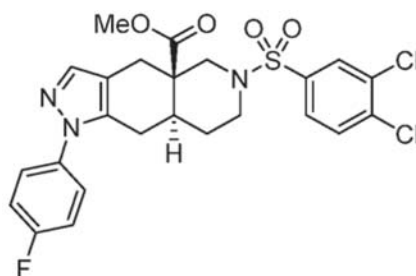
Intermedio 1A. 1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (4aR,8aS)-metilo



Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de (4aR,8aS)-6-terc-butil 4a-metilo (documento WO 2005087769; 0,35 g, 0,815 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano) (4,07 ml, 16,30 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se evaporó el disolvente para dar un sólido de color blanco. Este material se disolvió en diclorometano (10 ml) y base de Hunig (0,712 ml, 4,07 mmol), después se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)bencen-1-sulfonyl (0,239 g, 0,978 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, antes de que se evaporara el disolvente y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo al 20-40 % en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (4aR,8aS)-metilo (0,38 g) en forma de una goma incolora, LCMS: TR 2,66 min, m+H = 538,0.

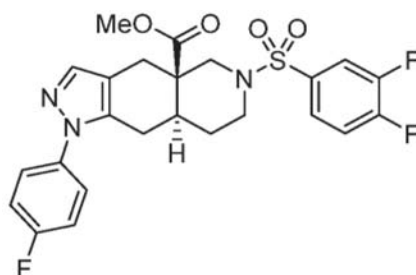
Los intermedios siguientes se prepararon de forma similar a partir de los materiales de partida apropiados:

Intermedio 1B. 6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (4aR,8aS)-metilo

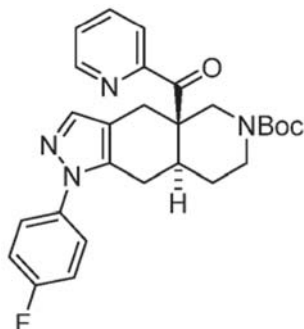


LCMS: TR 3,12 min, m+H = 538,1/540,1

Intermedio 1C. 6-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (4aR,8aS)-metilo



LCMS: TR 2,80 min, m+H = 506,0.

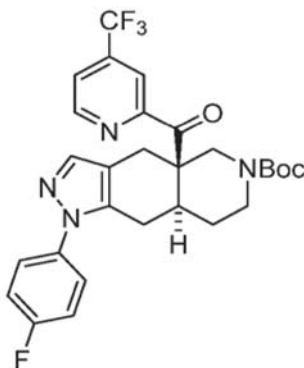
Intermedio 2A. 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo

5

Se añadió 2-bromopiridina (0,690 ml, 7,10 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) a butilitio (2,5 M en hexanos) (2,91 ml, 7,28 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de (4aR,8aS)-6-terc-butil 4a-metilo (1,0 g, 2,328 mmol) en tetrahidrofurano seco (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -78 °C. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se eliminó el disolvente para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo al 10-70 % en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo (766 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro, LCMS: TR 2,70 min, m+H = 477.

Los intermedios siguientes se prepararon de forma similar a partir de los materiales de partida apropiados:

20

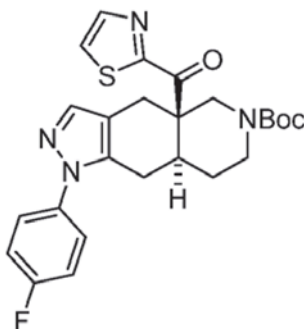
Intermedio 2B. 1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo

25

LCMS: TR 2,88 min, m+H = 545,3.

Intermedio 2C. 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo

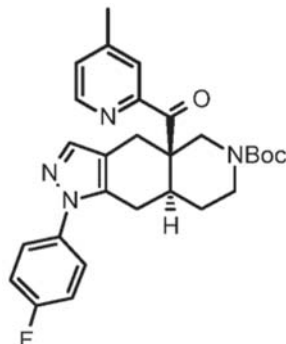
30



Usando éter dietílico como disolvente en lugar de tetrahidrofurano. LCMS: TR 2,67 min, m+H = 482,9.

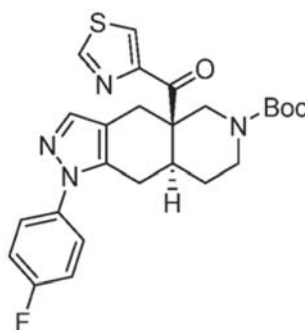
Intermedio 2D. **1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo**

5



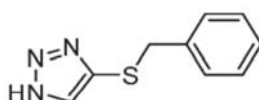
LCMS: TR 2,77 min, m+H = 491,3.

10 Intermedio 2E. **1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-5-carbonil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo**



15 Usando éter dietílico como disolvente en lugar de tetrahidrofurano. LCMS: TR 2,51 min, m+H = 483,2.

Intermedio 3A. **4-(benciltio)-1H-1,2,3-triazol**

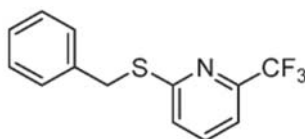


20

Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (11,79 ml, 99 mmol) a una solución de 1H-1,2,3-triazol-4-tiolato de sodio (12,2 g, 99 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (sulfato sódico). Se eliminó el disolvente para dar 4-(benciltio)-1H-1,2,3-triazol (16,9 g) en forma de un sólido de color blanco, LCMS: TR 1,66 min, m+H = 191; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,72 (1H, s m a), 7,47 (1H, s), 7,30-7,21 (5H, m), 4,12 (2H, s).

25

Intermedio 3B. **2-(benciltio)-6-(trifluorometil)piridina**



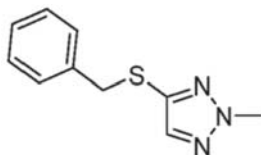
30

A una suspensión de hidruro sódico (0,170 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió benciltiol (0,338 ml, 2,88 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después se añadió 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (0,365 ml, 3,03 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió cuidadosamente metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos más, después se añadió agua (5 ml) y diclorometano (10 ml). La capa orgánica se recuperó usando un cartucho separador de fases, después se concentró al vacío para dar 2-(benciltio)-6-(trifluorometil)piridina (538 mg) en forma de un aceite incoloro.

35

LCMS: TR 2,80 min, m+H = 270,1.

Intermedio 4A. 4-(benciltio)-2-metil-2H-1,2,3-triazol



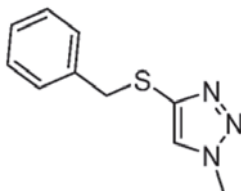
5

Se añadió yodometano (2,409 ml, 38,7 mmol) gota a gota a una mezcla de 4-(benciltio)-1H-1,2,3-triazol (3,7 g, 19,35 mmol) y carbonato potásico (5,88 g, 42,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) a 0 °C. Después se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato sódico) y se eliminó el disolvente para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en isohexano) para proporcionar 4-(benciltio)-2-metil-2H-1,2,3-triazol (1,61 g) como el producto regioisomérico principal y de primera elución, en forma de un aceite incoloro, LCMS: TR 2,05 min, m+H = 206; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,68 (1H, s), 7,35 - 7,19 (5H, m), 4,18 (2H, s), 4,11 (3H, s).

10

15

Intermedio 4B. 4-(benciltio)-1-metil-1H-1,2,3-triazol



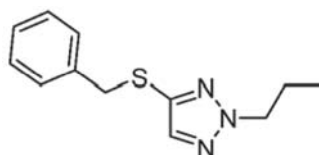
20

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo claro (883 mg) como el tercer producto regioisomérico de elución de la reacción anterior. LCMS: TR 1,68 min, m+H = 206; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,02 (1H, s), 7,34 - 7,19 (5H, m), 4,12 (2H, s), 4,00 (3H, s).

Los intermedios siguientes se prepararon de forma similar a partir de los materiales de partida apropiados:

25

Intermedio 4C. 4-(benciltio)-2-propil-2H-1,2,3-triazol

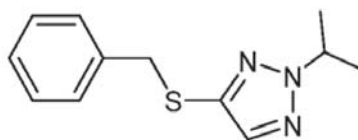


30

Obtenido como el producto regioisomérico principal de primera elución. LCMS: TR 2,36 min, m+H = 234,2; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,69 (1H, s), 7,28-7,27 (4H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 4,32 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,18 (2H, s), 1,83 (2H, sextuplete, J = 7,0 Hz), 0,78 (3H, t, J = 7,0 Hz).

35

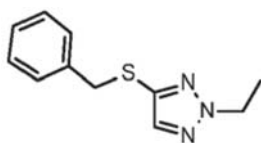
Intermedio 4D. 4-(benciltio)-2-isopropil-2H-1,2,3-triazol



40

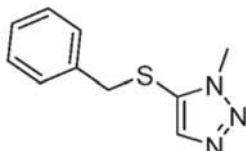
Obtenido como el producto regioisomérico principal de primera elución. LCMS: TR 2,41 min, m+H = 234; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,67 (1H, s), 7,31-7,21 (5H, m), 4,76 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,17 (2H, s), 1,44 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Intermedio 4E. 4-(benciltio)-2-etil-2H-1,2,3-triazol



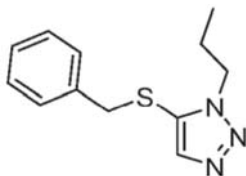
Obtenido como el producto regioisomérico principal de primera elución. LCMS: TR 2,24 min, m+H = 220; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69 (1H, s), 7,32 - 7,21 (5H, m), 4,39 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,18 (2H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Intermedio 4F. 4-(benziltio)-1-metil-1,2,3-triazol



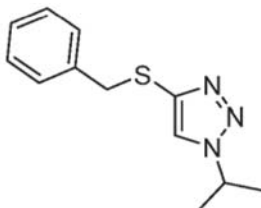
Obtenido como el producto regioisomérico secundario, de segunda elución. LCMS: TR 1,79 min, m+H = 206; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,71 (1H, s), 7,36 - 7,23 (3H, m), 7,22 - 7,14 (2H, m), 4,09 (2H, s), 3,73 (3H, s).

Intermedio 4G. Cloruro de 1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo



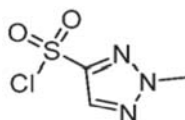
Obtenido como el producto regioisomérico secundario, de segunda elución. LCMS: TR 2,08 min, m+H = 234,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,74 (1H, s), 7,38-7,12 (5H, m), 4,13 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,66 (2H, sextuplete, J = 7,0 Hz), 0,74 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Intermedio 4H. 4-(benziltio)-1-isopropil-1,2,3-triazol



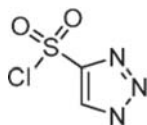
Obtenido como el producto regioisomérico secundario, de tercera elución. LCMS: TR 1,99 min, m+H = 234; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, s), 7,30-7,18 (5H, m), 4,76 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,10 (2H, s), 1,43 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Intermedio 5A. Cloruro de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo



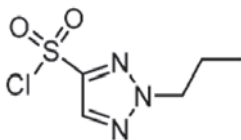
Se añadió N-clorosuccinimida (3,38 g, 25,3 mmol) a una solución de 4-(benziltio)-2-metil-2H-1,2,3-triazol (1,3 g, 6,33 mmol) en ácido acético (32 ml) y agua (16 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se eliminó el disolvente para dar cloruro de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo (1,35 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,09 min, m+H+morfolina-Cl = 233,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (1H, s), 4,36 (3H, s).

Los intermedios siguientes se prepararon de forma similar a partir de los materiales de partida apropiados:

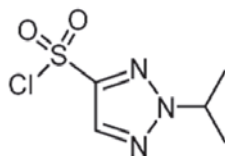
Intermedio 5B. Cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo

5 \

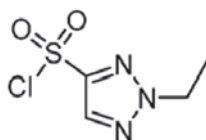
LCMS (inactivando en morfolina): TR 0,86 min, m+H+morfolina-Cl = 233,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (1H, s), 4,25 (3H, s).

Intermedio 5C. Cloruro de 2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo

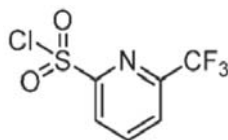
LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,62 min, m+H+morfolina-Cl = 261,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (1H, s), 4,53 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,08 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Intermedio 5D. Cloruro de 2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo

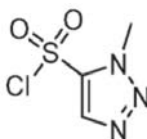
LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,64 min, m+H+morfolina-Cl = 261; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (1H, s), 4,76 (1H, sept., J = 6,7 Hz), 1,46 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Intermedio 5E. Cloruro de 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo

LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,37 min, m+H+morfolina-Cl = 247; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (1H, s), 4,62 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,66 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Intermedio 5F. Cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-2-sulfonilo

LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,84 min, m+H+morfolina-Cl = 297,1.

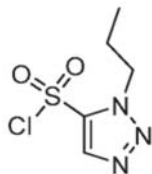
Intermedio 5G. Cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo

Se burbujeó gas de cloro a través de una solución de 4-(benciltio)-1-metil-1H-1,2,3-triazol (200 mg, 0,974 mmol) en diclorometano (15 ml) y agua (3 ml) durante 2 minutos a 0 °C, después se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante

5 minutos más. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para dar cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo (317 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,17 min, m+H+morfolina-Cl = 233,1; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, s), 4,40 (3H, s).

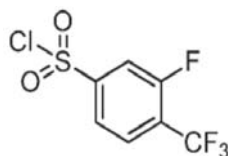
Los intermedios siguientes se prepararon de forma similar a partir de los materiales de partida apropiados:

Intermedio 5H. Cloruro de 1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo



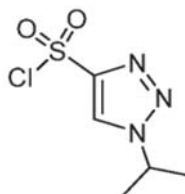
LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,58 min, m+H+morfolina-Cl = 261,1; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, s), 4,68-4,64 (2H, m), 2,12 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Intermedio 5I. Cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo



Se disolvió 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (5 g, 27,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con ácido tetrafluorobórico (solución acuosa al 48 %, 6,49 ml, 41,9 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (4,98 ml, 41,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 hora. Mientras tanto, una suspensión de cloruro de cobre (I) (4,15 g, 41,9 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C se saturó con gas de dióxido de azufre burbujeando el gas a través de la suspensión con agitación vigorosa durante 30 minutos. Cuando se completó la reacción de diazotización después de 1 hora, esta solución se añadió gota a gota a la suspensión de cloruro de cobre (I), provocando un desprendimiento vigoroso de gas. Después se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, tiempo tras el cual se vertió en 100 ml de una lechada de hielo/agua. Se añadió dietil éter (150 ml), provocando que se formara un precipitado, que se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para dar cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo (6,62 g) en forma de un aceite de color naranja. LCMS (inactivando en morfolina): TR 2,25 min, m+H+morfolina-Cl = 314,1.

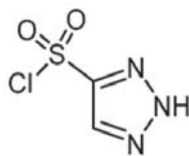
Intermedio 5J. Cloruro de 1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo



Se añadió N-clorosuccinimida (0,458 g, 3,43 mmol) a una solución de 4-(benciltio)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol (0,20 g, 0,857 mmol) en ácido acético (6 ml) y agua (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (8 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (8 ml) y salmuera (8 ml), se secó (sulfato de magnesio), y se eliminó el disolvente para dar cloruro de 1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo (311 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,47 min, m+H+morfolina-Cl = 261; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (1H, s), 4,95 (1H, sept., J = 6,7 Hz), 1,68 (6H, d, J = 6,7 Hz).

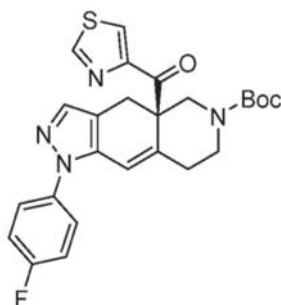
Los intermedios siguientes se prepararon de forma similar a partir de los materiales de partida apropiados:

Intermedio 5K. Cloruro de 2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo



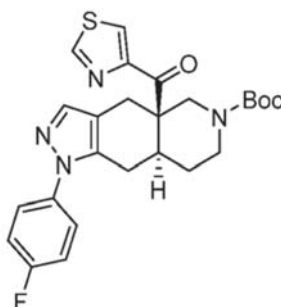
LCMS (inactivando en morfolina): TR 1,64 min, m+H+morfolina-Cl = 219,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,06 (1H, s), 8,31 (1H, s).

Intermedio 6A. 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



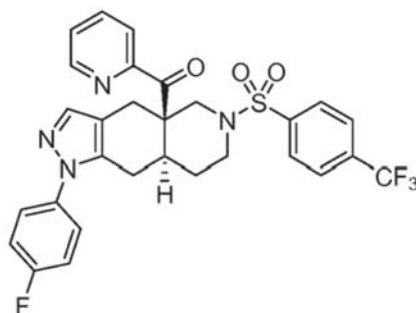
Se añadió una solución de 4-bromo-2-(trimetilsilil)tiazol (3,00 g, 12,70 mmol) en éter seco (3 ml) a una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (6,35 ml, 12,70 mmol) en éter seco (16 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 50 minutos. Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de (R)-6-terc-butil 4a-metilo (1,81 g, 4,23 mmol) en éter seco:tetrahidrofurano (4:1; volumen total 15 ml) se añadió gota a gota a la suspensión a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar un aceite de color naranja. El aceite de color naranja en bruto se diluyó con acetonitrilo (30 ml) y HCl 1 M (4,2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera (50 ml), solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), después salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *al vacío* para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo al 0-45 % en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido espumoso de color amarillo claro (932 mg). LCMS (Método F, ES-API): TR 2,55 min, m+H = 481,0.

Intermedio 7A. 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo



Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (420 mg, 0,874 mmol) en metanol (40 ml) se hidrogenó en el H-Cube (paladio al 10 %/carbono, 30x4 mm, hidrógeno completo, 55 °C, 1 ml/min). Se eliminó el disolvente para dar 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo en forma de un sólido de color naranja (385 mg). LCMS (Método F, ES-API): TR 2,51 min, m+H = 483,2.

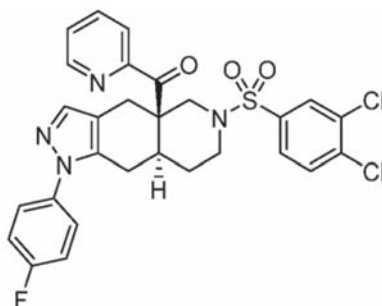
Ejemplo 1A. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



Se añadió una solución de 2-bromopiridina (0,109 ml, 1,116 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) a una solución de butyllitio (2,5 M en hexanos) (0,417 ml, 1,042 mmol) en tetrahidrofurano seco (1,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C en atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. Después se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (4aR,8aS)-metilo (0,2 g, 0,372 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos, después se inactivó mediante la adición de 10:1 de metanol:ácido acético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para dar una goma incolora. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10 % en diclorometano) para proporcionar ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona (0,06 g) en forma de un sólido de color blanco, LCMS: TR 2,76 min, m+H = 585,0; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60-8,56 (1H, m), 7,81-7,76 (4H, m), 7,70-7,65 (2H, m), 7,48-7,39 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,16-7,10 (2H, m), 5,62 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,99-3,94 (1H, m), 3,40 (1H, dd, J = 16,7, 11,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,4, 5,9 Hz), 2,56-2,40 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m).

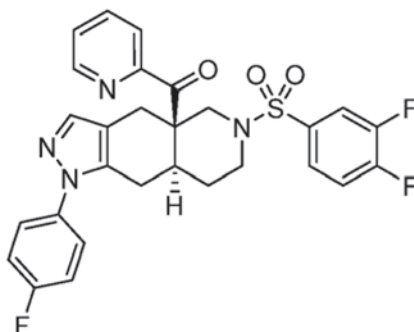
Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir del intermedio adecuado:

Ejemplo 1B. ((4aR,8aS)-6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



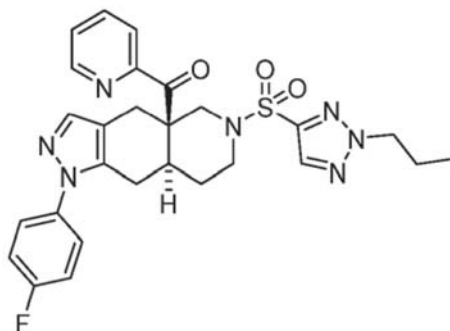
LCMS: TR 3,34 min, m+H = 584,8/586,8; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (1H, dt, J = 4,8, 1,3 Hz), 7,79-7,78 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,50-7,41 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,56 (1H, dd, J = 12,3, 1,9 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,98-3,94 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 16,0, 11,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,1, 6,0 Hz), 2,58-2,40 (4H, m), 1,81-1,70 (2H, m).

Ejemplo 1C. ((4aR,8aS)-6-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



LCMS: TR 2,63 min, m+H = 553,0; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60-8,59 (1H, m), 7,83-7,77 (2H, m), 7,50-7,40 (5H, m), 7,30 (1H, s), 7,25-7,18 (1H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 5,57 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95-3,92 (1H, m), 3,40 (1H, dd, J = 16,0, 11,8 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,3, 6,0 Hz), 2,56-2,40 (4H, m), 1,80-1,68 (2H, m).

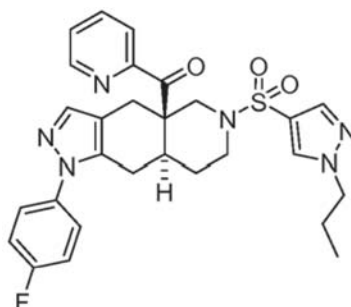
5 Ejemplo 2A. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



- 10 Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (4aR,8aS)-*terc*-butilo (200 mg, 0,420 mmol) en HCl 4 M/dioxano (2098 µl, 8,39 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se eliminó el disolvente para dar un sólido de color amarillo claro, que se disolvió en diclorometano (8 ml) y diisopropilamina (367 µl, 2,098 mmol) y después se añadió cloruro de 2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo (117 mg, 0,420 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos,
- 15 después se eliminó el disolvente para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo al 0-70 % en ciclohexano) para proporcionar ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona (156 mg) en forma de un sólido de color blanco, LCMS: TR 2,60 min, m+H = 550,0. ; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,85 - 7,76 (3H, m), 7,51 - 7,45 (2H, m), 7,43 (1H, ddd, J = 7,1, 4,7, 1,7 Hz), 7,33 (1H, s), 7,19 - 7,09 (2H, m), 5,68 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,43 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,00 - 3,93 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 16,2, 11,1 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,64 - 2,36 (4H, m), 2,02 (2H, sextuplete, J = 7,3 Hz), 1,79 - 1,71 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- 20

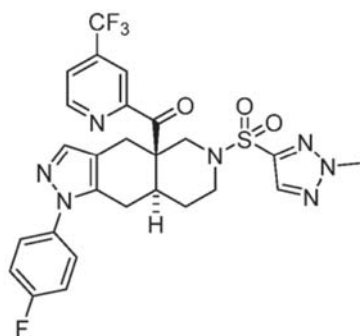
Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir del intermedio adecuado:

25 Ejemplo 2B. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



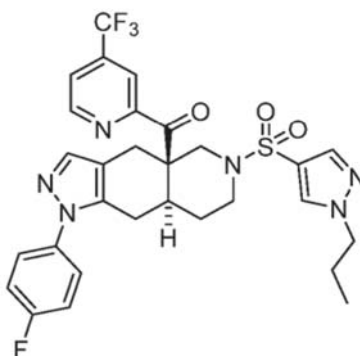
- 30 LCMS: TR 2,45 min, m+H = 549,1; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,85-7,82 (1H, m), 7,79 (1H, td, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,70-7,64 (2H, m), 7,52-7,45 (2H, m), 7,43 (1H, ddd, J = 7,3, 4,8, 1,5 Hz), 7,33 (1H, s), 7,19-7,08 (2H, m), 5,52 (1H, dd, J = 11,9, 2,1 Hz), 4,35 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,15-4,02 (2H, m), 3,88-3,81 (1H, m), 3,45 (1H, dd, J = 15,5, 11,1 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,56 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,48-2,33 (2H, m), 2,26 (1H, d, J = 11,9 Hz), 1,90 (2H, sextuplete, J = 7,3 Hz), 1,82-1,65 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- 35

Ejemplo 2C. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



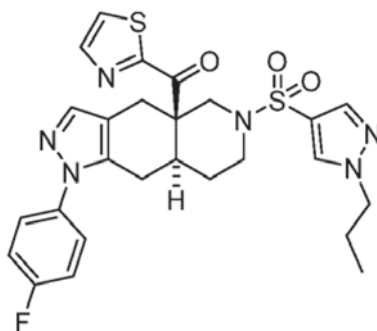
LCMS: TR 2,61 min, m+H = 590,0; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,10 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,70-7,62 (1H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,20-7,11 (2H, m), 5,64 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,26 (3H, s), 4,25 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,02-3,90 (1H, m), 3,44 (1H, dd, J = 16,2, 10,8 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16,2, 5,9 Hz), 2,67-2,53 (3H, m), 2,43 (1H, cd, J = 13,2, 5,0 Hz), 1,88-1,75 (2H, m).

Ejemplo 2D. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



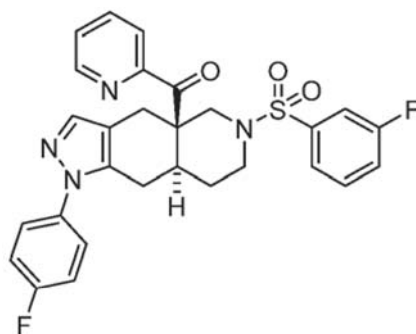
LCMS: TR 2,72 min, m+H = 617,0; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,13-8,08 (1H, m), 7,70-7,62 (3H, m), 7,51-7,42 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,20-7,10 (2H, m), 5,49 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,88-3,78 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 16,1, 11,0 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,3, 6,0 Hz), 2,60 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,49-2,32 (2H, m), 2,27 (1H, d, J = 12,1 Hz), 1,90 (2H, sextuplete, J = 7,2 Hz), 1,83-1,68 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 2E. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



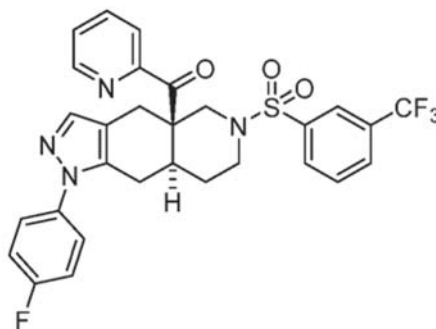
LCMS: TR 2,45 min, m+H = 554,9; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,74 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,53-7,46 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,21-7,13 (2H, m), 5,47 (1H, dd, J = 12,0, 2,1 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,12 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,94-3,85 (1H, m), 3,44 (1H, dd, J = 16,2, 11,1 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,62 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,54-2,41 (2H, m), 2,36 (1H, d, J = 12,1 Hz), 1,95 (2H, sextuplete, J = 7,3 Hz), 1,87-1,75 (2H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 2F. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



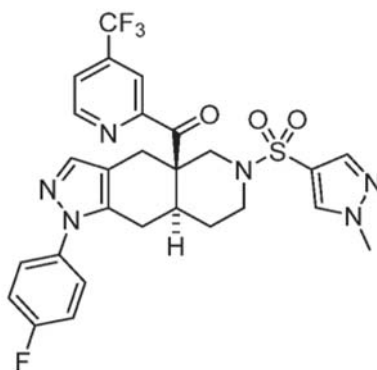
LCMS: TR 2,65 min, m+H = 534,9; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 1,0 Hz), 7,88-7,77 (2H, m), 7,53-7,43 (5H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,29-7,22 (1H, m), 7,22-7,12 (2H, m), 5,62 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,35 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,98-3,86 (1H, m), 3,44 (1H, dd, J = 16,2, 11,1 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,2, 5,9 Hz), 2,56 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,51-2,41 (2H, m), 2,39 (1H, d, J = 12,2 Hz), 1,83-1,65 (2H, m).

Ejemplo 2G. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



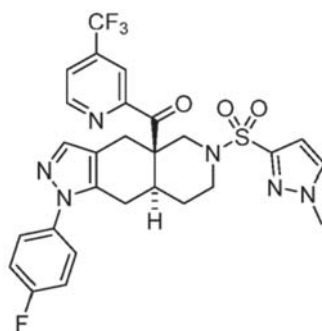
LCMS: TR 2,79 min, m+H = 584,9; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66-8,61 (1H, m), 7,94 (1H, s), 7,88 (1H, d a, J = 7,9 Hz), 7,84-7,77 (3H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53-7,41 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,21-7,11 (2H, m), 5,66 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,03-3,91 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 16,2, 11,2 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,2, 5,9 Hz), 2,62-2,35 (4H, m), 1,85 - 1,68 (2H, m).

Ejemplo 2H. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



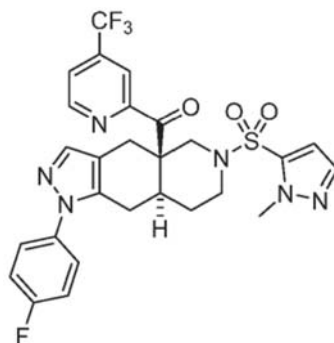
Usando ácido trifluoroacético/diclorometano en lugar de HCl/dioxano. LCMS: TR 2,44 min, m+H = 589,2; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,10 (1H, m), 7,66-7,65 (3H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 5,47 (1H, dd, J = 11,8, 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,85-3,83 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 16,5, 11,4 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,5, 5,8 Hz), 2,60 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,46-2,34 (2H, m), 2,29 (1H, d, J = 12,0 Hz), 1,84-1,70 (2H, m).

Ejemplo 2I. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



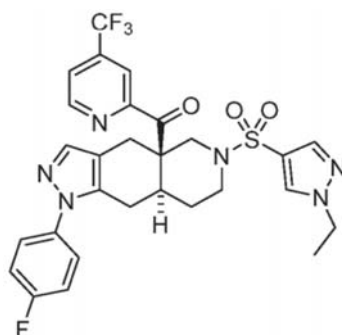
Usando ácido trifluoroacético/diclorometano en lugar de HCl/dioxano. LCMS: TR 2,49 min, m+H = 589,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,10-8,09 (1H, m), 7,65-7,63 (1H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,34 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,5 Hz), 5,57 (1H, dd, J = 11,8, 2,0 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,97 (3H, s), 3,93-3,89 (1H, m), 3,44 (1H, dd, J = 16,2, 10,9 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,4, 6,0 Hz), 2,63-2,55 (2H, m), 2,54 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,45-2,34 (1H, m), 1,82-1,74 (2H, m).

Ejemplo 2J. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



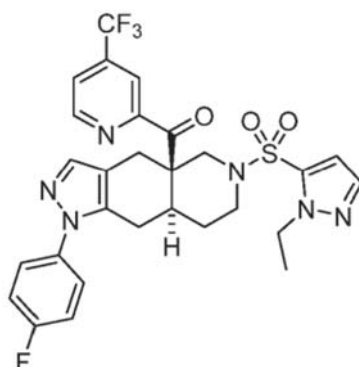
Usando ácido trifluoroacético/diclorometano en lugar de HCl/dioxano. LCMS: TR 2,60 min, m+H = 589,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,07-8,06 (1H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,49-7,44 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 6,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,6, 2,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,01-3,97 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,37 (1H, dd, J = 16,4, 11,1 Hz), 2,76-2,69 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,61 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,52-2,40 (1H, m), 1,89-1,80 (2H, m).

Ejemplo 2K. ((4aR,8aS)-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



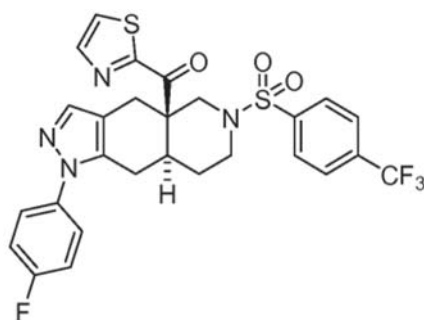
Usando ácido trifluoroacético/diclorometano en lugar de HCl/dioxano. LCMS: TR 2,54 min, m+H = 603,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,10 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,66-7,65 (2H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 6,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,85-3,83 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 16,4, 11,1 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,60 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,46-2,34 (1H, m), 2,29 (1H, d, J = 12,1 Hz), 1,82-1,71 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 2L. ((4aR,8aS)-6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



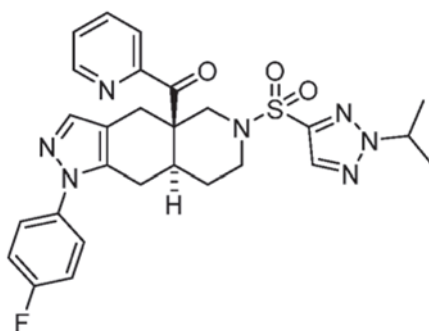
Usando ácido trifluoroacético/diclorometano en lugar de HCl/dioxano. LCMS: TR 2,70 min, m+H = 603,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,07 (1H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,49-7,44 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 6,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,57 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,32 (3H, m), 3,98-3,94 (1H, m), 3,38 (1H, dd, J = 16,2, 10,8 Hz), 2,76-2,69 (2H, m), 2,66 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,61 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,51-2,40 (1H, m), 1,89-1,80 (2H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 2M. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



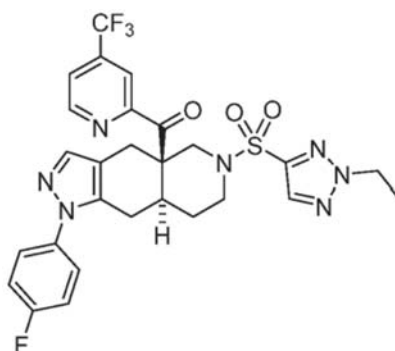
LCMS: TR 2,79 min, m+H = 590,7; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,48 - 7,42 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,17 - 7,10 (2H, m), 5,43 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,16 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,05 - 3,96 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 16,0, 10,6 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,4, 5,7 Hz), 2,59 - 2,42 (4H, m), 1,84 - 1,77 (2H, m).

Ejemplo 2N. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



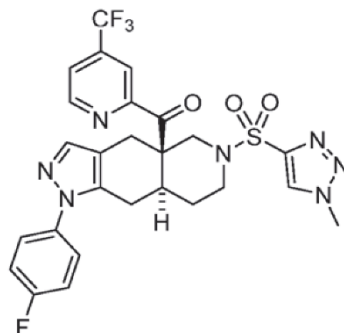
LCMS: TR 2,61 min, m+H = 549,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Hz), 7,88 - 7,78 (3H, m), 7,54 - 7,42 (3H, m), 7,37 (1H, s), 7,21 - 7,12 (2H, m), 5,70 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,90 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,40 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,02 - 3,96 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J = 16,3, 10,9 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 16,3, 5,9 Hz), 2,66 - 2,58 (2H, m), 2,55 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,46 (1H, cd, J = 13,8, 5,0 Hz), 1,83 - 1,75 (2H, m), 1,62 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 2O. ((4aR,8aS)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



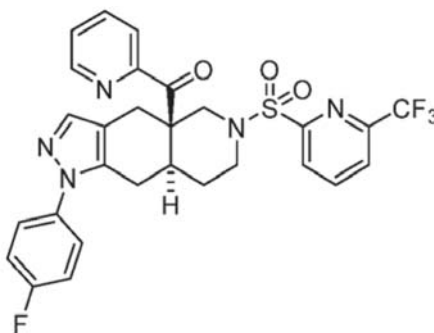
LCMS: TR 2,68 min, m+H = 604,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,10 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,67-7,66 (1H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 5,64 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,52 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,98-3,93 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 16,4, 11,1 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 16,2, 5,9 Hz), 2,60 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,64-2,58 (2H, m), 2,56 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,48-2,36 (1H, m), 1,84-1,76 (2H, m), 1,60 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 2P. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



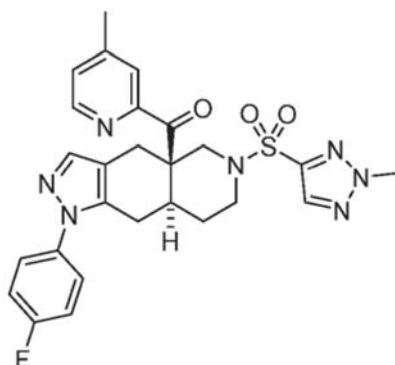
LCMS: TR 2,45 min, m+H = 590,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,11-8,10 (1H, m), 7,88 (1H, s), 7,66-7,65 (1H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 5,68 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,15 (3H, s), 3,97-3,92 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 16,4, 11,1 Hz), 2,78-2,70 (3H, m), 2,63 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,47-2,36 (1H, m), 1,87-1,78 (2H, m).

Ejemplo 2Q. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



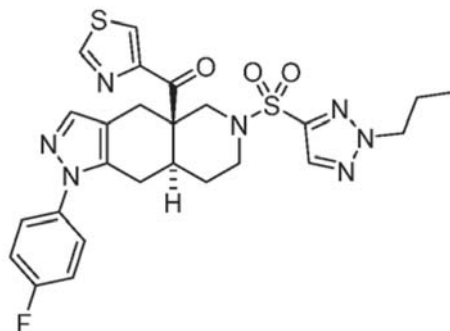
LCMS: TR 2,68 min, m+H = 585,6; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61-8,53 (1H, m), 7,96 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,78-7,68 (3H, m), 7,46-7,39 (2H, m), 7,37 (1H, ddd, J = 6,9, 4,8, 2,0 Hz), 7,31 (1H, s), 7,14-7,01 (2H, m), 5,68 (1H, dd, J = 12,9, 2,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,05-3,94 (1H, m), 3,46-3,33 (1H, m), 2,93 (1H, td, J = 12,6, 3,1 Hz), 2,91 (1H, d, J = 12,9 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 16,3, 6,0 Hz), 2,54 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,37 (1H, cd, J = 12,9, 5,1 Hz), 1,87-1,76 (1H, m), 1,76-1,64 (1H, m).

Ejemplo 2R. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona



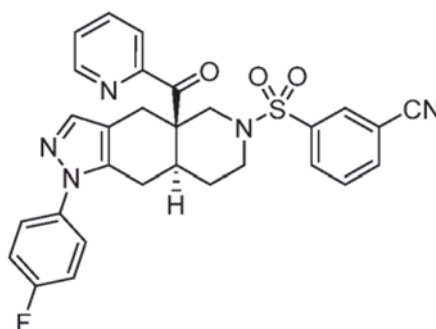
LCMS: TR 2,44 min, m+H = 536,3; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,49 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,80 (1H, s), 7,66-7,65 (1H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,24-7,23 (1H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 5,73 (1H, dd, J = 12,5, 2,2 Hz), 4,36 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,25 (3H, s), 3,98-3,94 (1H, m), 3,44 (1H, dd, J = 16,4, 11,3 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,1, 5,9 Hz), 2,64-2,42 (4H, m), 2,37 (3H, s), 1,79-1,70 (2H, m).

Ejemplo 2S. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



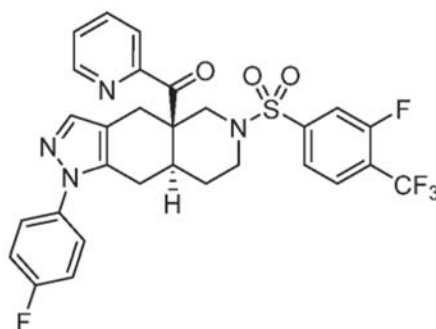
LCMS: TR 2,50 min, m+H = 556,2; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,83 (1H, s), 7,50-7,44 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,54 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,44 (2H, dd, J = 7,2 Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,99-3,95 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 16,4, 11,1 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,4, 5,9 Hz), 2,62-2,48 (4H, m), 2,02 (2H, sextuplete, J = 7,2 Hz), 1,83-1,75 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 2T. 3-(((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo



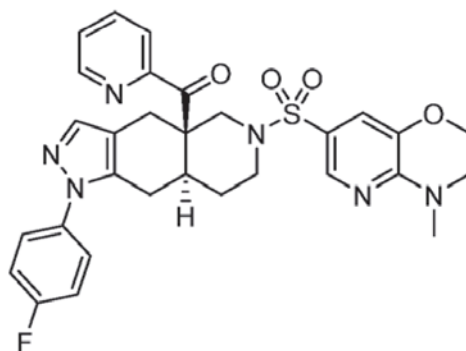
LCMS: TR 2,46 min, m+H = 542,2; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,3 Hz), 7,92-7,88 (2H, m), 7,81-7,79 (2H, m), 7,77 (1H, ddd, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 7,7, 0,6 Hz), 7,48-7,42 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,66 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,98-3,95 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 16,1, 11,2 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,3, 6,1 Hz), 2,55-2,39 (4H, m), 1,80-1,69 (2H, m).

Ejemplo 2U. ((4aR,8aS)-6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-nuorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



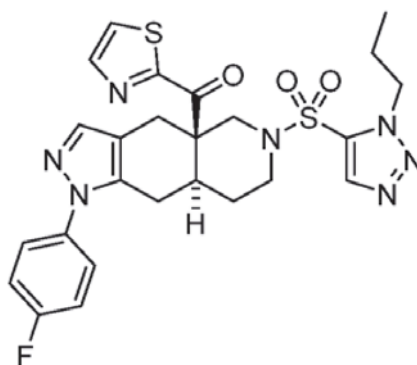
LCMS: TR 2,79 min, m+H = 603,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,3 Hz), 7,79-7,78 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 7,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,42 (4H, m), 7,30 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,64 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,00-3,96 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 16,4, 11,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,60-2,41 (4H, m), 1,80-1,71 (2H, m).

Ejemplo 2V. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



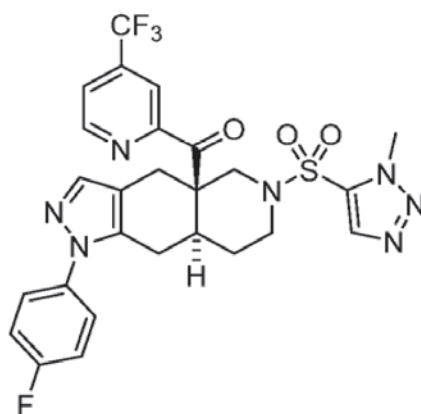
LCMS: TR 2,39 min, m+H = 589,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 0,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83-7,81 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,49-7,44 (2H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 7,3, 4,7, 1,6 Hz), 7,32 (1H, s), 7,16-7,10 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,23-4,21 (2H, m), 3,87-3,84 (1H, m), 3,55-3,53 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J = 16,4, 11,1 Hz), 3,22 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,3, 6,1 Hz), 2,54 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,47-2,36 (2H, m), 2,32 (1H, J = 12,0 Hz), 1,76-1,66 (2H, m).

Ejemplo 2W. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



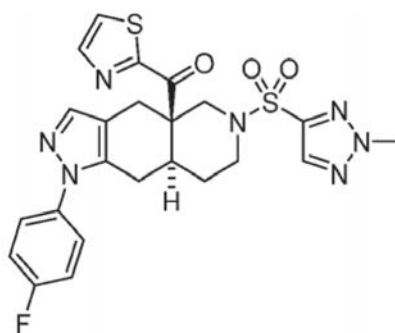
LCMS: TR 2,48 min, m+H = 556,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,87 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,48-7,42 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,45 (1H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 4,38-4,27 (2H, m), 4,14 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,06-4,01 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 16,1, 11,1 Hz), 2,86 - 2,70 (3H, m), 2,61 (1H, d, J = 16,1 Hz), 2,53-2,42 (1H, m), 1,97-1,82 (4H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 2X. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



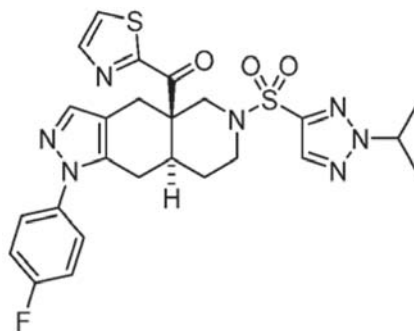
LCMS: TR 2,56 min, m+H = 590,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,04 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,69-7,67 (1H, m), 7,48-7,43 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 5,59 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,06 (3H, s), 4,06-4,01 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J = 16,4, 11,2 Hz), 2,82-2,72 (3H, m), 2,61 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,47-2,36 (1H, cd, J = 13,0, 5,2 Hz), 1,91-1,82 (2H, m).

Ejemplo 2Y. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



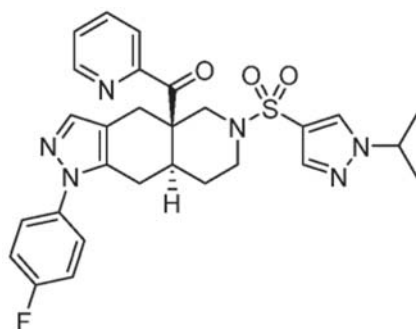
LCMS: TR 2,30 min, m+H = 528,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,82 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,49-7,44 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,17-7,10 (2H, m), 5,58 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,26 (3H, s), 4,22 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,04-3,96 (1H, m), 3,41 (1H, dd, J = 16,4, 11,4 Hz), 2,73-2,58 (4H, m), 2,54-2,43 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m).

Ejemplo 2Z. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



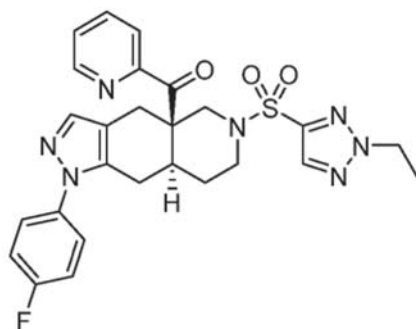
LCMS: TR 2,53 min, m+H = 556,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,80 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,49-7,44 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,60 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,88 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,02-3,98 (1H, m), 3,41 (1H, dd, J = 16,1, 11,2 Hz), 2,73-2,58 (4H, m), 2,49 (1H, cd, J = 12,5, 5,0 Hz), 1,88-1,74 (2H, m), 1,61 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 2AA. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



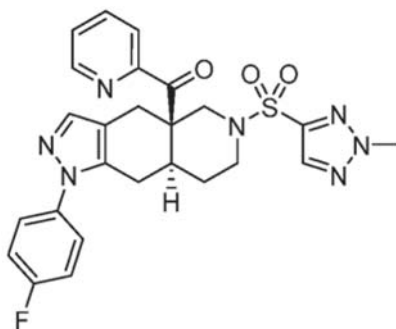
LCMS: TR 2,41 min, m+H = 549,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 0,8 Hz), 7,82 (1H, ddd, J = 7,8, 1,3, 0,8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,72 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,49-7,44 (2H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 7,3, 4,8, 1,6 Hz), 7,31 (1H, s), 7,15-7,09 (2H, m), 5,51 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,47 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,34 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,85-3,78 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 16,4, 11,2 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,56 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,46-2,32 (2H, m), 2,26 (1H, d, J = 12,0 Hz), 1,82-1,64 (2H, m), 1,49 (6H, dd, J = 6,7, 1,1 Hz).

Ejemplo 2AB. ((4aR,8aS)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



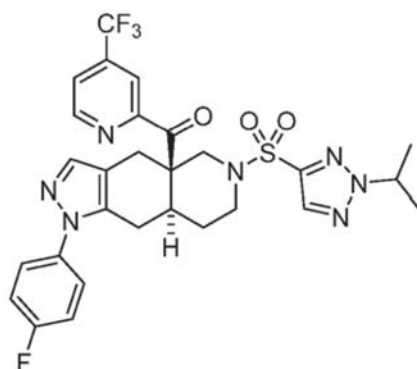
LCMS: TR 2,43 min, m+H = 536,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 0,9 Hz), 7,84-7,77 (3H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,43 (1H, ddd, J = 7,0, 4,7, 1,6 Hz), 7,33 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,68 (1H, dd, J = 12,4, 1,9 Hz), 4,51 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,36 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,99-3,92 (1H, m), 3,45 (1H, dd, J = 16,2, 11,3 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,63-2,55 (2H, m), 2,52 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,43 (1H, cd, J = 13,4, 4,8 Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 1,59 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 2AC. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



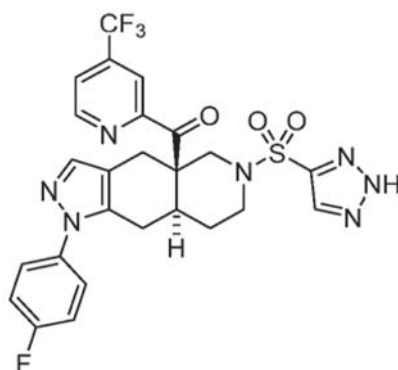
LCMS: TR 2,31 min, m+H = 522,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 0,9 Hz), 7,84-7,77 (3H, m), 7,50-7,46 (2H, m), 7,43 (1H, ddd, J = 7,1, 4,7, 1,6 Hz), 7,33 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,68 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,36 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,99-3,91 (1H, m), 4,25 (3H, s), 3,45 (1H, dd, J = 16,2, 11,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,2, 6,0 Hz), 2,64-2,55 (2H, m), 2,53 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,43 (1H, cd, J = 13,4, 4,7 Hz), 1,80-1,71 (2H, m).

Ejemplo 2AD. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



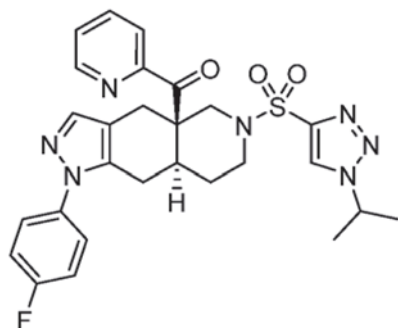
LCMS: TR 2,79 min, m+H = 618,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,10-8,09 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 5,0, 1,0 Hz), 7,50-7,44 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,64 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,88 (1H, septuplete, J = 6,6 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,99-3,91 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 16,2, 10,9 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,4, 6,0 Hz), 2,63-2,56 (2H, m), 2,54 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,42 (1H, cd, J = 13,4, 4,8 Hz), 1,86-1,75 (2H, m), 1,60 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 2AE. ((4aR,8aS)-6-((2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



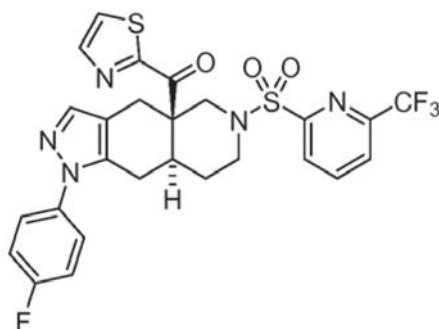
LCMS: TR 2,39 min, m+H = 576,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,11-8,10 (1H, m), 7,93 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 5,0, 1,0 Hz), 7,50-7,45 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 5,64 (1H, dd, J = 12,5, 1,9 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,98-3,91 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 16,2, 11,3 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,6, 6,1 Hz), 2,66-2,59 (3H, m), 2,40 (1H, cd, J = 13,5, 4,7 Hz), 1,85-1,74 (2H, m).

Ejemplo 2AF. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



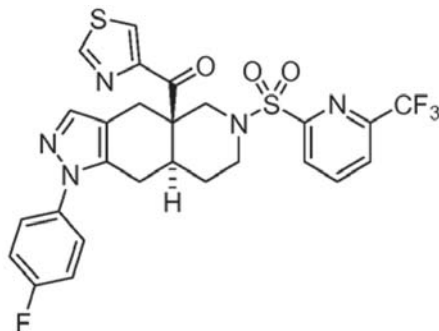
LCMS: TR 2,37 min, m+H = 550,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 0,9 Hz), 7,90 (1H, s), 7,84 (1H, ddd, J = 8,0, 1,3, 0,9 Hz), 7,79 (1H, dt, J = 7,3, 1,6 Hz), 7,51-7,46 (2H, m), 7,42 (1H, ddd, J = 7,3, 4,7, 1,6 Hz), 7,34 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,70 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,85 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,01-3,92 (1H, m), 3,45 (1H, dd, J = 16,4, 11,0 Hz), 2,81-2,68 (3H, m), 2,59 (1H, d, J = 15,9 Hz), 2,43 (1H, cd, J = 13,9, 5,0 Hz), 1,84-1,73 (2H, m), 1,59 (6H, dd, J = 6,7, 2,0 Hz).

Ejemplo 2AG. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



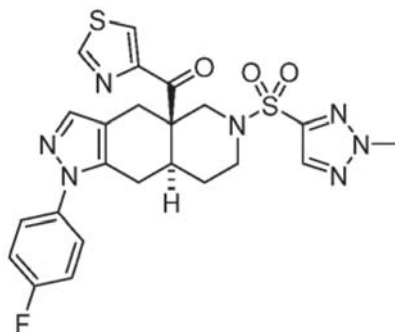
LCMS: TR 2,58 min, m+H = 592,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07-8,01 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,48-7,45 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,16-7,12 (2H, m), 5,62 (1H, dd, J = 12,9, 1,6 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,13-4,09 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 16,1, 11,6 Hz), 3,07-3,00 (2H, m), 2,72 (1H, dd, J = 16,4, 6,1 Hz), 2,63 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,50 (1H, cd, J = 12,9, 5,0 Hz), 1,99-1,90 (1H, m), 1,81-1,78 (1H, m).

Ejemplo 2AH. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



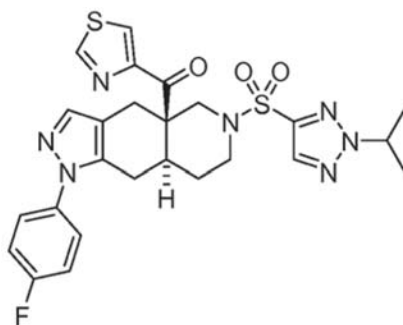
LCMS: TR 2,53 min, m+H = 592,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,07-8,03 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 7,6, 0,9 Hz), 7,50 - 7,45 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,17 - 7,11 (2H, m), 5,58 (1H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,10 - 4,06 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J = 16,2, 11,3 Hz), 3,04 - 2,97 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,1 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,2, 6,1 Hz), 2,59 - 2,45 (2H, m), 1,95 - 1,97 (1H, m), 1,82 - 1,73 (1H, m).

Ejemplo 2AI. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



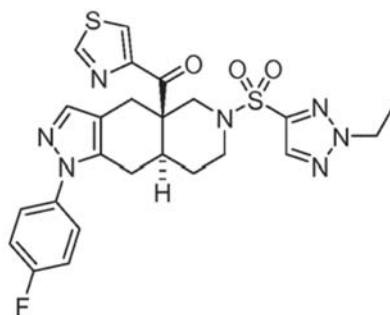
LCMS: TR 2,21 min, m+H = 528,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82 (1H, s), 7,50-7,45 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,53 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,26 (3H, s), 4,19 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,00-3,96 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 15,7, 10,9 Hz), 2,72-2,43 (5H, m), 1,84-1,73 (2H, m).

Ejemplo 2AJ. ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



LCMS: TR 2,46 min, m+H = 556,2; RMN ¹H (400 MHz, CDC13): RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 8,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,80 (1H, s), 7,50-7,45 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 5,54 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,89 (1H, septuplete, J = 6,8 Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,02-3,94 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 16,4, 12,0 Hz), 2,71-2,43 (5H, m), 1,84-1,72 (2H, m), 1,61 (6H, d, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 2AK. ((4aR,8aS)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



LCMS: TR 2,33 min, m+H = 542,2; RMN ¹H (400 MHz, CDC13): RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 8,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (1H, s), 7,52-7,46 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 5,55 (1H, dd, J = 12,6, 2,2 Hz), 4,54 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,01-3,97 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J = 15,8, 11,0 Hz), 2,73-2,46 (5H, m), 1,87-1,77 (2H, m), 1,62 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 3. Ensayo de unión de polarización de la fluorescencia (FP) del receptor de glucocorticoides (GR) humano

Lo siguiente es una descripción de un ensayo de FP para medir la inhibición por el compuesto de la unión de glucocorticoides marcados al GR recombinante humano.

La afinidad de unión de los compuestos de ensayo se determinó usando un ensayo de unión de FP usando GR recombinante humano (PanVera P2812) y un ligando de glucocorticoides marcado de forma fluorescente (Fluorome GS Red) (PanVera P2894). La presencia de inhibidores evita la formación de un complejo de GS Red/GR que provoca una disminución en el valor de polarización medido. El cambio en el valor de polarización en presencia de compuestos de ensayo se usa para calcular la afinidad de unión del compuesto por GR.

Este ensayo se realizó en placas de microtitulación de polipropileno de fondo redondo negras de 384 pocillos en un volumen final de 20 µl. El ensayo contenía 5 µl de GR 1 nM (concentración final), 5 µl de Fluorome GS Red 0,5 nM (concentración final) en presencia de 10 µl de compuestos de ensayo. Los pocillos de control positivo (alta polarización) reciben 10 µl de vehículo de DMSO al 2 % (v/v) (concentración final del 1 % (v/v) + 5 µl de GR 1 nM y 5 µl de Fluorome GS Red 0,5 nM. Los pocillos de control negativo (baja polarización) reciben 10 µl de dexametasona 2 µM (concentración final 1 µM) + 5 µl de GR 1 nM y 5 µl de Fluorome GS Red 0,5 nM. Los pocillos de fondo en blanco del ensayo (usados para la normalización) reciben 15 µl de tampón de cribado de GS 1x + 5 µl de GR.

Para la determinación de la CI₅₀ (concentración del compuesto que desplaza un 50 % del GS Red unido), los compuestos se ensayaron a ocho diferentes concentraciones por duplicado en dos experimentos realizados independientemente. Los compuestos se prepararon como sólidos solubilizados a 10 mM en DMSO. En el día del ensayo, se preparó una dilución en serie semilogarítmica de 8 puntos (55 µl de DMSO + 25 µl de solución de compuesto). Se preparó una dilución 1:50 (1 µl de solución de compuesto + 49 µl de tampón de cribado de GR 1x) para cada compuesto. Los compuestos se prepararon a una concentración de ensayo final 2x.

Los reactivos se añadieron a las placas de microvaloración de 384 pocillos en el siguiente orden: 10 µl de compuesto

de ensayo/vehículo/dexametasona 1 µM, 5 µl de Fluorome GS Red y 5 µl de GR. Las placas se mezclaron y se incubaron durante 4 horas a temperatura ambiente. La FP se midió usando un lector de placa Envision Excite con filtros de interferencia de excitación a 535 nm y emisión a 590 nm.

- 5 Los valores de milipolarización (mP) se calcularon usando la siguiente ecuación:

$$mP = 1000 \cdot (S - G \cdot P) / (S + G \cdot P)$$

donde S y P son las unidades de fluorescencia a las que ha restado el fondo en blanco del ensayo, G= factor-G (1,07).

- 10 Los valores de CI_{50} compuesto se calcularon trazando una curva de inhibición [compuesto] frente a % de la curva de inhibición y el ajuste de los datos a una ecuación de ajuste logístico de 4 parámetros. Los valores de K_i del compuesto (constante de disociación en equilibrio) se determinaron a partir de los valores de CI_{50} experimentales usando una ecuación de corrección de reducción de ligando (véase a continuación) asumiendo que los antagonistas eran
- 15 inhibidores competitivos con respecto a dexametasona (Pharmacologic Analysis of Drug Receptor Interactions, 2ª Ed., pág. 385-410, 1993, Raven Press, Nueva York).

$$K_i = \frac{(L_b) \cdot (CI_{50}) \cdot (K_d)}{(L_o) \cdot (R_o) + L_b \cdot (R_o - L_o + L_b - K_d)}$$

- 20
- | | |
|---|--------|
| Constante de disociación en equilibrio del ligando GS red (K_d) | 0,3 nM |
| Concentración de indicador unido (L_b) | 0,3 nM |
| Concentración de indicador total (L_o) | 0,5 nM |
| Concentración de receptor total (R_o) | 1,0 nM |

Reactivos:

- 25 Tampón de cribado de GR 10x (fosfato de potasio 100 mM pH 7,4, Na_2MoO_4 200 mM, EDTA 1 mM, DMSO al 20 % (v/v)). Para preparar tampón de cribado de GR 1x, se combina 1 ml de tampón de cribado de GR 10x (PanVera P2814) + 1 ml de péptido estabilizante (PanVera P2815) + 7,95 ml de agua MQ a 4 °C. Se añaden 50 µl de DTT 1 M, se agita con vórtice y se pone en hielo hasta su uso.

Ejemplo 4. Ensayo de tirosina aminotransferasa (TAT) en HepG2

- 30 La activación mediada por glucocorticoides de TAT se produce por transactivación de elementos de respuesta a glucocorticoides en el promotor TAT por el complejo de receptor de glucocorticoides-agonista. El siguiente protocolo describe un ensayo para medir la inducción de TAT por dexametasona en células HepG2 (una línea celular de carcinoma hepatocelular de hígado humano; ECACC, RU).

- 35 La actividad TAT se midió como se resume en la bibliografía por A. Ali et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 2441-2452. La dexametasona indujo la producción de TAT con un valor de CE_{50} promedio (efecto semi-máximo) de 20 nM.

- 40 Las células HepG2 se cultivaron usando medio MEME enriquecido con suero bovino fetal al 10 % (v/v); L-glutamina 2 mM y NEAA al 1 % (v/v) a 37 °C, CO_2 /aire al 5 %/95 % (v/v). Las células HepG2 se contaron y se ajustaron para producir una densidad de $0,125 \times 10^6$ células/ml en RPMI 1640 sin rojo de fenol, FBS desprovisto de carbón al 10 % (v/v) FBS, L-glutamina 2 mM y sembraron a 25.000 células/pocillo en 200 µl de placas de microtitulación de cultivo tisular estériles 96 pocillos, estériles, y se incubaron 37 °C, CO_2 al 5 % durante 24 horas.

- 45 Se retiró el medio de cultivo y se reemplazó con medio de ensayo {RPMI 1640 sin rojo fenol, L-glutamina 2 mM + forskolina 10 µM}. Los compuestos de ensayo se cribaron frente a una exposición de dexametasona 100 nM. Los compuestos se diluyeron en serie de forma semilogarítmica en dimetilsulfóxido un 100 % (v/v) a partir de una solución madre 10 mM. Después se generó una curva de dilución semilogarítmica de 8 puntos seguida por una dilución 1:100 en medio de ensayo para dar una [compuesto] de ensayo final 10x: esto produjo un [compuesto] de ensayo final que
- 50 variaba de 10 a 0,003 µM en dimetilsulfóxido al 0,1 % (v/v).

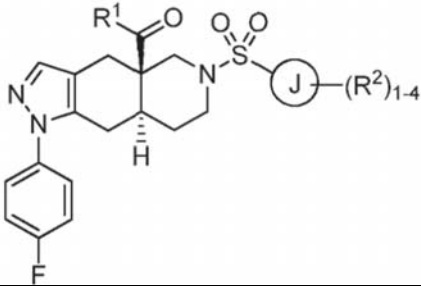
- Los compuestos de ensayo se preincubaron con células en placas de microvaloración durante 30 minutos a 37 °C, CO_2 /aire al 5 %/95 % (v/v), antes de la adición de dexametasona 100 nM y entonces posteriormente durante 20 horas para permitir la inducción óptima de TAT.

- 55 Las células HepG2 se lisaron después con 30 µl de tampón de lisis celular que contenía un cóctel inhibidor de proteasa durante 15 minutos a 4 °C. Después se añadieron 155 µl de mezcla de sustrato que contenía sal de tirosina sódica 5,4 mM, alfa cetoglutarat 10,8 mM y piridoxal 5' fosfato 0,06 mM en tampón fosfato de potasio 0,1 M (pH 7,4). Después de 2 horas de incubación a 37 °C, la reacción se terminó mediante la adición de 15 µl de una solución acuosa
- 60 10 M de hidróxido de potasio, y las placas se incubaron durante 30 minutos más a 37 °C. El producto de actividad de

TAT se midió por absorbancia a λ 340 nm.

Los valores de Cl_{50} se calcularon representando en un gráfico el % de inhibición (normalizado a estimulación de TAT con dexametasona 100 nM) frente a [compuesto] y ajuste de los datos a una ecuación logística de 4 parámetros. Los valores de Cl_{50} se convirtieron en K_i (constante de disociación en equilibrio) usando la ecuación de Cheng y Prusoff, asumiendo que los antagonistas eran inhibidores competitivos con respecto a dexametasona.

Tabla 1. Datos de actividad

						
Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	Unión a GR (nm)	TAT (nM)
1A	piridin-2-ilo	H	fenilo	4-CF ₃	++	++
1B	piridin-2-ilo	H	fenilo	3,4-Cl	+	++
1C	piridin-2-ilo	H	fenilo	3,4-F	+	++
2A	piridin-2-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-nPr	+++	+++
2B	piridin-2-ilo	H	pirazol-4-ilo	1-nPr	+++	+++
2C	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Me	++	+++
2D	piridin-2-ilo	4-CF ₃	pirazol-4-ilo	1-nPr	+++	+++
2E	tiazol-2-ilo	H	pirazol-4-ilo	1-nPr	+++	+++
2F	piridin-2-ilo	H	fenilo	3-F	+	++
2G	piridin-2-ilo	H	fenilo	3-CF ₃	+	++
2H	piridin-2-ilo	4-CF ₃	pirazol-4-ilo	1-Me	+	++
2I	piridin-2-ilo	4-CF ₃	pirazol-3-ilo	1-Me	++	++
2J	piridin-2-ilo	4-CF ₃	pirazol-5-ilo	1-Me	+	++
2K	piridin-2-ilo	4-CF ₃	pirazol-4-ilo	1-Et	++	++
2L	piridin-2-ilo	4-CF ₃	pirazol-5-ilo	2-Et	+	++
2M	tiazol-2-ilo	H	fenilo	4-CF ₃	+	++
2N	piridin-2-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-iPr	+++	+++
2O	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Et	++	+++
2P	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazol-4-ilo	1-Me	+	++

(continuación)

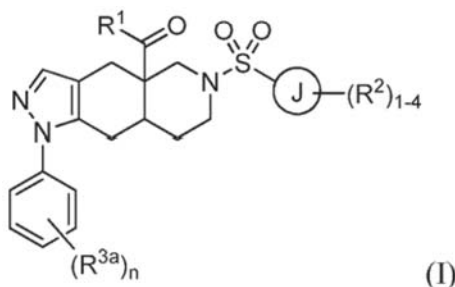
Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	Unión a GR (nM)	TAT (nM)
2Q	piridin-2-ilo	H	piridin-2-ilo	6-CF ₃	++	+++
2R	piridin-2-ilo	4-Me	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Me	+++	+++
2S	tiazol-4-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-nPr	+++	++
2T	piridin-2-ilo	H	fenilo	3-CN	+	++
2U	piridin-2-ilo	H	fenilo	3-F, 4-CF ₃	+	++
2V	piridin-2-ilo	H	4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo		+	++
2W	tiazol-2-ilo	H	1,2,3-triazol-5-ilo	1-nPr	+	+
2X	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazol-5-ilo	1-Me	+	+
2Y	tiazol-2-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Me	+	+
2Z	tiazol-2-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-iPr	+++	++
2AA	piridin-2-ilo	H	pirazol-4-ilo	1-iPr	+++	++
2AB	piridin-2-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Et	+++	++
2AC	piridin-2-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Me	+	++
2AD	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazol-4-ilo	2-iPr	+++	+++
2AE	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazol-4-ilo	H	+	+
2AF	piridin-2-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	1-iPr	+	++
2AG	tiazol-2-ilo	H	piridin-2-ilo	6-CF ₃	++	++
2AH	tiazol-4-ilo	H	piridin-2-ilo	6-CF ₃	++	+++
2AI	tiazol-4-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Me	+	++
2AJ	tiazol-4-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-iPr	+++	+++
2AK	tiazol-4-ilo	H	1,2,3-triazol-4-ilo	2-Et		+++

En la Tabla 1, los compuestos de unión a GR con un valor de K_i de menos de 0,5 nM se designaron con +++; los compuestos con un valor de K_i de 0,5 nM a menos de 1,0 nM se designaron con ++; y los compuestos con un valor de K_i de al menos 1,0 nM se designaron con +. La actividad TAT con un valor de K_i de menos de 20 nM se designó con +++; los compuestos con un valor de K_i de 20 nM a menos de 100 nM se designaron con ++; y los compuestos con un valor de K_i de al menos 100 nM se designaron con +.

Aunque la invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplos por motivos de claridad de comprensión, un experto en la materia apreciará que pueden ponerse en prácticas ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde

R^1 es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionado cada uno independientemente entre R^{1a} ;
 cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , N-óxido y cicloalquilo C_{3-8} ;
 el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo arilo y un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;
 cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;
 como alternativa, dos grupos R^2 en átomos adyacentes en el anillo se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, en donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^{2c} ;
 cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
 cada R^{3a} es independientemente halógeno;
 el subíndice n es un número entero de 0 a 3; o
 sales e isómeros de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

R^1 es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre R^{1a} ; cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;
 el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo arilo y un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , CN, -NR^{2a}R^{2b}, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;
 como alternativa, dos grupos R^2 en átomos adyacentes en el anillo se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, en donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^{2c} ;
 cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
 cada R^{3a} es independientemente halógeno; y
 el subíndice n es un número entero de 0 a 3.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde

R^1 es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos seleccionado cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados cada uno independientemente entre R^{1a} ; cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno y haloalquilo C_{1-6} ; el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo arilo y un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos seleccionado cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N y S;
 cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno,

haloalquilo C₁₋₆ y -CN; R^{3a} es F; y
el subíndice n es un número entero de 0 a 1.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R¹ es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos seleccionado cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N y S, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados cada uno independientemente entre R^{1a}; cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirazol y triazol;
cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y -CN; y
R^{3a} es F.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y triazol;
el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirazol y triazol;
cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y -CN; y
R^{3a} es F.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es piridina o triazol.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ es 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina o 4-piridina.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

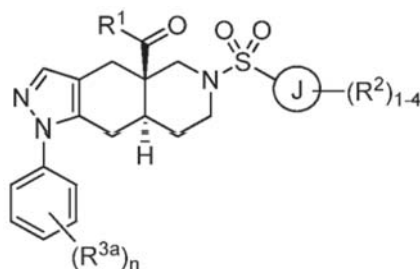
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^{1a} es metilo o trifluorometilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde J se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirazol y triazol.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 1,2,4-triazol-5-ilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, F, Cl, -CF₃ y -CN.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que tiene la estructura:



14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
((4aR,8aS)-6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
((4aR,8aS)-6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-

g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 5 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-
 il)(piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 10 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 15 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 20 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-
 pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 25 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 30 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 3-(((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8,8a,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-
 35 il)sulfonil)benzonitrilo,
 ((4aR,8aS)-6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-
 octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 40 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 45 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-
 pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 50 ((4aR,8aS)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-
 55 pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-6-((2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-
 pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 60 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-
 65 g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 ((4aR,8aS)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-

pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona y
((4aR,8aS)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona.

- 5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para tratar un trastorno a través de la antagonización de un receptor de glucocorticoides, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, tratando de este modo el trastorno, en donde el trastorno es un trastorno seleccionado entre obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, potenciación cognitiva, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, debilidad muscular, enfermedades inflamatorias, artrosis, artritis reumatoide, asma y rinitis, dolencias relacionadas con la función suprarrenal, infección vírica, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, alergias, cicatrización de heridas, comportamiento compulsivo, resistencia a múltiples fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, trastorno de estrés postraumático, fracturas postquirúrgicas de huesos, catabolismo médico, depresión psicótica mayor, deterioro cognitivo leve, psicosis, demencia, hiperglucemia, retinopatía serosa central, alcoholismo, 20 trastornos por estrés, ganancia de peso inducida por antipsicóticos, delirio, deterioro cognitivo en pacientes deprimidos, deterioro cognitivo en individuos con síndrome de Down, psicosis asociada con terapia con interferón alfa, dolor crónico, dolor asociado con enfermedad de reflujo gastroesofágico, psicosis posparto, depresión posparto, trastornos neurológicos en bebés prematuros, dolores de cabeza por migraña y cánceres, incluyendo el cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer de próstata.
- 25

Figura 1

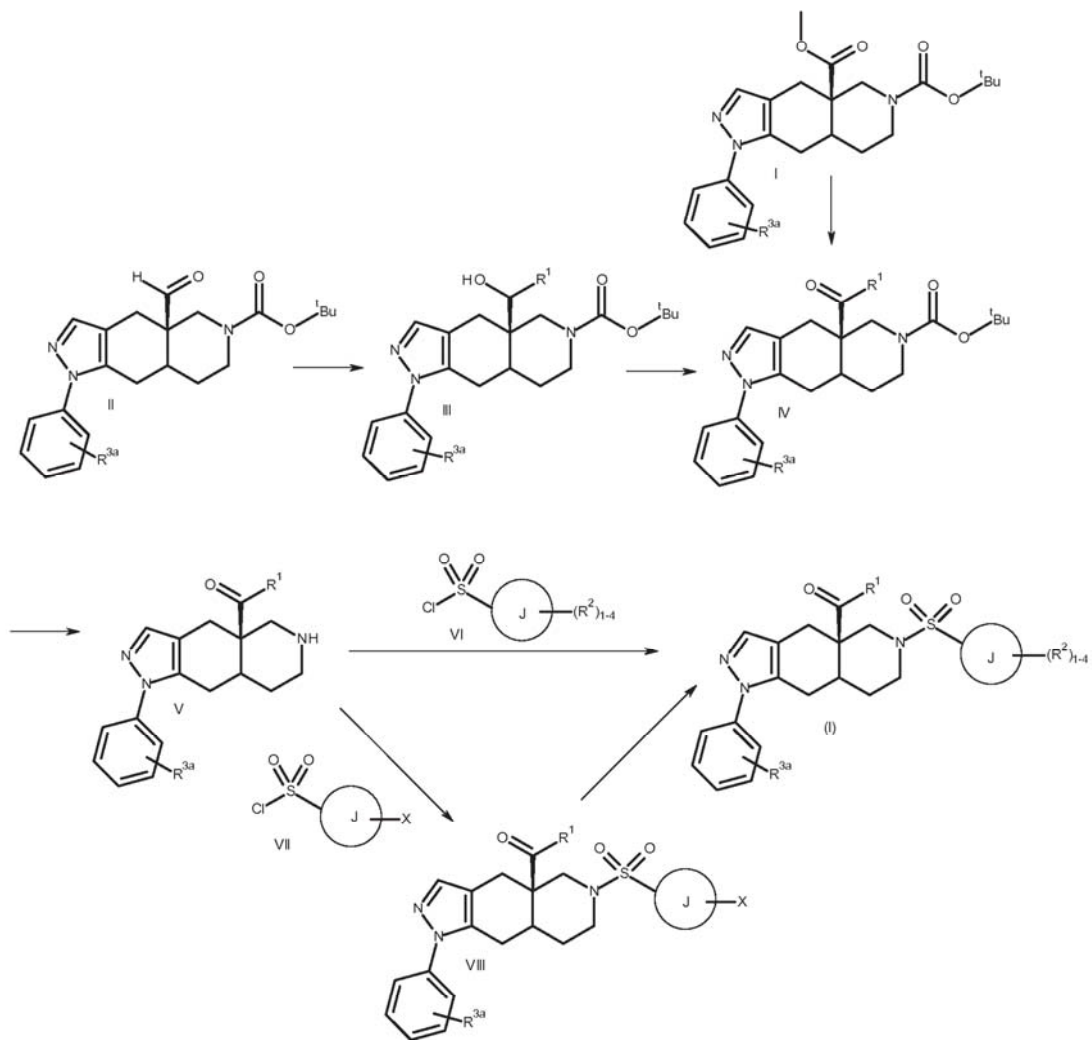


Figura 2

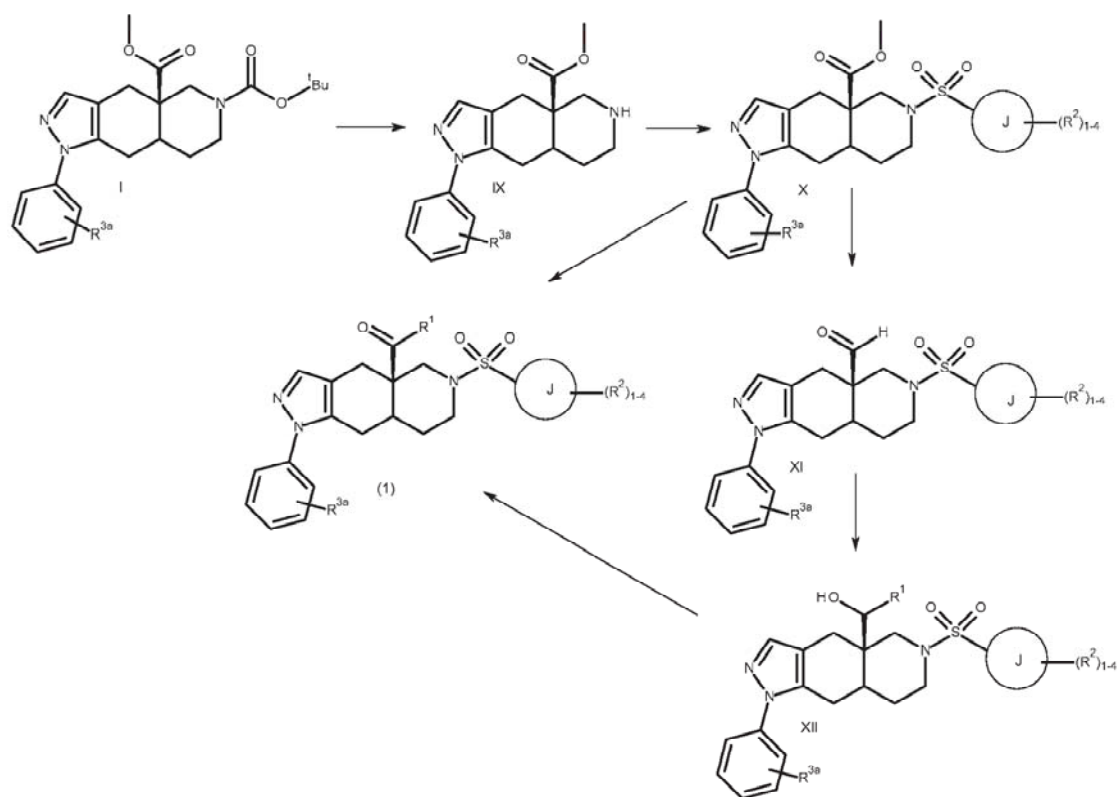


Figura 3

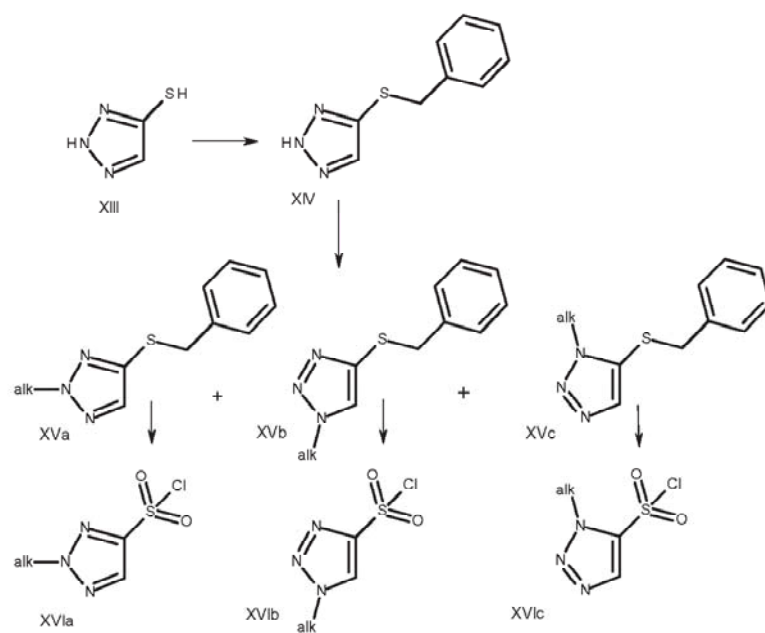


Figura 4

