



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 313 296**

(51) Int. Cl.:

C07D 217/04 (2006.01)	C07D 217/06 (2006.01)
C07D 217/08 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
C07D 513/06 (2006.01)	A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)	A61P 5/44 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05711316 .9**

(96) Fecha de presentación : **10.01.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1761497**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

(54) Título: **Moduladores del receptor de glucocorticoides de azadecalina.**

(30) Prioridad: **09.01.2004 US 535460 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(73) Titular/es: **Corcept Therapeutics, Inc.**
Suite A, 275 Middlefield Road
Menlo Park, California 94025, US

(72) Inventor/es: **Clark, Robin D.;**
Ray, Nicholas C.;
Blaney, Paul;
Hurley, Christopher;
Williams, Karen;
Hunt, Hazel y
Clark, David

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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.

5 Antecedentes de la invención

En la mayoría de las especies, incluyendo el ser humano, el glucocorticoide fisiológico es cortisol (hidrocortisona). Los glucocorticoides se secretan en respuesta a ACTH (corticotropina), que muestra ambas, variación y elevaciones del ritmo circadiano en respuesta al estrés y la comida. Los niveles de cortisol responden en el plazo de minutos a muchos estreses físicos y psicológicos, incluyendo traumatismo, cirugía, ejercicio, ansiedad y depresión. El cortisol es un esteroide y actúa uniéndose a un receptor de glucocorticoides (RG) intracelular. En el ser humano, los receptores de glucocorticoides están presentes en dos formas: un RG-alfa de unión a ligando de 777 aminoácidos; y, una isoforma RG-beta que se diferencia solamente en los quince últimos aminoácidos. Los dos tipos de RG tienen alta afinidad por sus ligandos específicos, y se considera que funcionan a través de las mismas rutas de transducción.

Los efectos biológicos del cortisol, incluyendo los producidos por la hipercortisolemia, pueden modularse a nivel del RG usando moduladores de receptor, tales como agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Varias clases diferentes de agentes pueden bloquear los efectos fisiológicos de la unión RG-agonista. Estos antagonistas incluyen composiciones que, mediante la unión a RG, bloquean la capacidad de un agonista para unirse y/o activar de manera eficaz el RG. Se ha encontrado que un antagonista de RG conocido de este tipo, mifepristona, es un agente anti-glucocorticoide eficaz en seres humanos (Bertagna (1984) J Clin. Endocrinol. Metab. 59:25). La mifepristona se une al RG con alta afinidad, con una constante de disociación (K_d) de 10^{-9} M (Cadepond (1997) Annu. Rev. Med 48:129).

Se ha encontrado que los pacientes con algunas formas de enfermedades psiquiátricas tienen niveles aumentados de cortisol (Krishnan (1992) Prog Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 16:913-920). Por ejemplo, algunos individuos con depresión pueden responder a tratamientos que bloquean el efecto del cortisol, tal como mediante la administración de antagonistas de RG (Van Look (1995) Human Reproduction Update 1:19-34). En un estudio, un paciente con depresión secundaria al síndrome de Cushing (hiperadrenocorticism) respondía a una dosis alta, hasta 1400 mg al día, de antagonista de RG mifepristona (Nieman (1985) J. Clin Endocrinol. Metab. 61:536). Otro estudio que usaba mifepristona para tratar el síndrome de Cushing encontró que mejoraba las afecciones de los pacientes, incluyendo su estado psiquiátrico (Chrousos, págs. 273-284, En: Baulieu, ed. The Antiprogesterin Steroid RU 486 and Human Fertility Control Plenum Press, Nueva York (1989), Sartor (1996) Clin Obstetrics and Gynecol. 39:506-510).

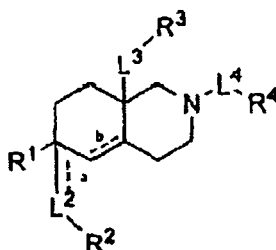
La psicosis se ha asociado con el síndrome de Cushing (Gerson (1985) Can J. Psychiatry 30:223-224; Saad (1984) Am. J. Med 76:759-766). La mifepristona se ha usado para tratar trastornos psiquiátricos agudos secundarios al síndrome de Cushing. Un estudio mostró que una dosis relativamente alta de mifepristona (de 400 mg a 800 mg al día) era útil para revertir rápidamente la psicosis aguda en pacientes con síndrome de Cushing severo debido a cánceres suprarrenales y secreción ectópica de ACTH a partir de cáncer de pulmón (Van der Lely (1991) Ann. Intern. Med. 114:143; Van der Lely (1993) Pharmacy World & Science 15:89-90; Sartor (1996) citado anteriormente). La mifepristona como modulador de progestina y su acción glucocorticoide también se trata en Spitz (1993) New Engl. J. Med. 329: 404-412. La preparación y caracterización de una serie de otros moduladores de receptor de glucocorticoides selectivos se describe en Elmore (2001) J. Med. Chem. 44: 4481-4491.

Recientemente se ha descubierto un tratamiento para la psicosis o el componente psicótico de la enfermedad, tal como depresión mayor psicótica (Schatzberg *et al.*, solicitud de patente estadounidense número 6.150.349). El tratamiento incluye la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de receptor de glucocorticoides para mejorar la psicosis. La psicosis puede asociarse también a depresión mayor psicótica, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de Alzheimer y adicción a la cocaína.

Por tanto, existe una gran necesidad de un tratamiento más eficaz y más seguro para enfermedades y afecciones asociadas a los receptores de glucocorticoides, incluyendo depresión mayor psicótica. La presente invención satisface ésta y otras necesidades.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



(I).

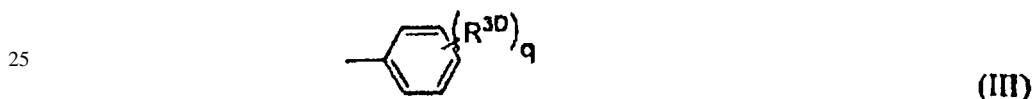
ES 2 313 296 T3

En la fórmula (I), L^2 y L^4 se seleccionan independientemente de un enlace, alquileo y heteroalquileo. L^3 es un miembro seleccionado de un enlace, alquileo, heteroalquileo, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ y $-S(O)_u-$. El símbolo u representa 0, 1 ó 2. Las líneas de trazos a y b son opcionalmente un enlace.

5 R^1 está ausente o se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo.

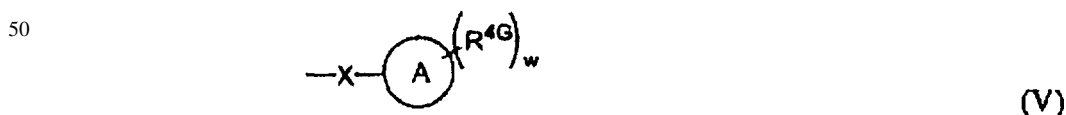
R^2 se selecciona de $=O$, $=N-OR^{2A}$, $=CR^{2B}R^{2C}$, hidrógeno, $-OR^{2D}$, $-C(O)R^{2D}$, $-C(O)NR^{2E}R^{2F}$, $-NR^{2E}R^{2F}$, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} y R^{2D} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. R^{2E} y R^{2F} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heterocicloalquilo, $-S(O)_mR^{2E1}$ y $-S(O)_mNR^{2E2}R^{2E3}$. El símbolo m representa los números enteros 0, 1 ó 2. R^{2E} y R^{2F} pueden unirse para formar un anillo con el nitrógeno al que están unidos. R^{2E1} , R^{2E2} y R^{2E3} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, R^{2E2} y R^{2E3} pueden unirse para formar un anillo con el nitrógeno al que están unidos. En algunas realizaciones, el anillo formado por R^{2E2} y R^{2E3} , y R^{2E} y R^{2F} , puede contener heteroátomos adicionales tales como un nitrógeno u oxígeno (véase "se unen opcionalmente entre sí para formar un anillo", en la sección de definiciones anterior). Además, R^2 y R^1 pueden unirse opcionalmente para formar un anillo.

20 R^3 es un miembro seleccionado de alquilo (C_1-C_{10}), heteroalquilo de 2-10 miembros, (C_3-C_1) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo o bien tiene la fórmula:



El índice q es un número entero seleccionado de 1 a 5. R^{3D} es un miembro seleccionado independientemente de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo (C_1-C_{10}), R^{3D7} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D7} -cicloalquilo (C_3-C_8), R^{3D7} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D8} -arilo, R^{3D8} -heteroarilo, $-NR^{3D1}R^{3D2}$, OR^{3D3} , $-C(O)NR^{3D4}R^{3D5}$, y $-C(O)R^{3D6}$, R^{3D1} , R^{3D2} , R^{3D3} , R^{3D4} , R^{3D5} y R^{3D6} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo, R^{3D7} -heteroalquilo, R^{3D7} -cicloalquilo, R^{3D7} -heterocicloalquilo, R^{3D8} -arilo y R^{3D8} -heteroarilo. R^{3D1} y R^{3D2} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7} -heterocicloalquilo, o R^{3D8} -heteroarilo. R^{3D4} y R^{3D5} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7} -heterocicloalquilo, o R^{3D8} -heteroarilo. R^{3D7} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, R^{3D9} -alquilo (C_1-C_{10}), R^{3D9} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D9} -cicloalquilo (C_3-C_8), R^{3D9} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D10} -arilo y R^{3D10} -heteroarilo. R^{3D8} es un miembro seleccionado de halógeno, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, R^{3D9} -alquilo (C_1-C_{10}), R^{3D9} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D9} -cicloalquilo (C_3-C_8), R^{3D9} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D10} -arilo y R^{3D10} -heteroarilo. R^{3D9} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, alquilo (C_1-C_{10}) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido. R^{3D10} es un miembro seleccionado de halógeno, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, alquilo (C_1-C_{10}) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

R^4 tiene la fórmula:



55 R^{4G} es un miembro seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, R^{4G1} -alquilo, R^{4G1} -heteroalquilo, R^{4G1} -cicloalquilo, R^{4G1} -heterocicloalquilo, R^{4G2} -arilo y R^{4G2} -heteroarilo. R^{4G1} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, R^{4G3} -alquilo (C_1-C_{10}), R^{4G3} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{4G3} -cicloalquilo (C_3-C_8), R^{4G3} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{4G4} -arilo y R^{4G4} -heteroarilo. R^{4G2} es un miembro seleccionado de halógeno, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, R^{4G3} -alquilo (C_1-C_{10}), R^{4G3} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{4G3} -cicloalquilo (C_3-C_8), R^{4G3} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{4G4} -arilo y R^{4G4} -heteroarilo. R^{4G3} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, alquilo (C_1-C_{10}) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido. R^{4G4} es un miembro seleccionado de halógeno, $-OH$, $-COOH$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-SH$, alquilo (C_1-C_{10}) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido. A es un anillo seleccionado de cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo. X es un miembro seleccionado de un enlace, $-S(O)_v-$ y $-S(O)_vNR^{4I}$. R^{4I} es un miembro seleccionado de hidrógeno, alquilo y

heteroalquilo. v es 0, 1 ó 2 y w es un número entero desde 1 hasta 5. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso como agente terapéutico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor de glucocorticoides.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula (I) proporcionado anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una afección a través de la modulación de un receptor de glucocorticoides. Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o una afección a través de la antagonización de un receptor de glucocorticoides.

Descripción detallada de la invención

20 Abreviaturas y definiciones

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

25 Cuando los grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, engloban igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, es decir, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$

El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designados (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, y similares.

35 El término “alquileo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, tal como se ejemplifica, pero sin limitarse, mediante $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá desde 1 átomo de carbono hasta 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos átomos de carbono.

40 Los términos “alcoxilo”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tioalcoxilo) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena estable lineal o ramificada, constituida por el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, N, P, Si y S, y en la que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N, P y S y Si pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{O-CH}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ y $-\text{CN}$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. De manera similar, el término “heteroalquileo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se ejemplifica, pero sin limitarse, mediante $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos pueden ocupar también cualquiera o ambos extremos terminales de la cadena (por ejemplo, alquilenooxilo, alquilenodioxilo, alquilen amino, alquilenodiamino, y similares). Todavía adicionalmente, para los grupos de enlace de alquileo y heteroalquileo, no está implicada ninguna orientación del grupo de enlace por la dirección en la que está escrita la fórmula del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ representa ambos, $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ y $-\text{R}'\text{C(O)}_2-$. Según lo descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, tal como se usa en el presente documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{C(O)R}'$, $-\text{C(O)NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se enumera “heteroalquilo”, seguido de enumeraciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}''$ no son redundantes ni se excluyen mutuamente. Más bien, los grupos heteroalquilo específicos se enumeran para añadir claridad. Por tanto, el término “heteroalquilo” no debe interpretarse en el presente documento como que excluye grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares.

Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Adicional-

mente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como “haloalquilo”, pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término “haloalquilo (C₁-C₄)” pretende incluir, pero no limitarse a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término “arilo” significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente de hidrocarburo poliinsaturado, aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferiblemente desde 1 hasta 3 anillos) que están condensados entre sí o covalentemente enlazados. El término “heteroarilo” se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo.

Los términos “arilalquilo” y “heteroarilalquilo” pretenden incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo o heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que se ha sustituido un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

El término “oxo” tal como se usa en el presente documento significa un oxígeno que está unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroátomo” pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

El término “sales farmacéuticamente aceptables” pretende incluir las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen ambas funcionalidades, básicas y ácidas que permiten convertir los compuestos en sus sales de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como 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 englobadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas amorfas o cristalinas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención presentan átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están englobados dentro del alcance de la presente invención.

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

Cuando dos sustituyentes se “unen opcionalmente entre sí para formar un anillo”, los dos sustituyentes se unen covalentemente entre sí con el átomo o los átomos a los que los dos sustituyentes están unidos para formar un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo o un anillo de heterocicloalquilo.

La descripción de los compuestos de la presente invención está limitada por los principios del enlace químico, conocidos por los expertos en la técnica. Por consiguiente, cuando un grupo puede sustituirse por uno o más de un número de sustituyentes, tales sustituciones se seleccionan de modo que cumplan los principios del enlace químico y proporcionen compuestos que no sean intrínsecamente inestables y/o que un experto habitual en la técnica conocería que es probable que sean inestables en condiciones ambiente, tales como condiciones acuosa, neutra, fisiológica.

Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas las formas tautoméricas de este tipo de los compuestos dentro del alcance de la invención.

El término “cortisol” se refiere a una familia de composiciones también denominada hidrocortisona, y cualquier análogo natural o sintético del mismo.

La expresión “receptor de glucocorticoides” (“RG”) se refiere a una familia de receptores intracelulares denominados también como el receptor de cortisol, que se unen de manera específica al cortisol y/o análogos de cortisol (por ejemplo dexametasona) El término incluye isoformas de RG, RG recombinante y RG mutado.

El término “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 (RG), tal como cortisol, o análogos de cortisol, naturales o sintéticos, a un RG. Un “antagonista específico del receptor de glucocorticoides” se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un RG a un agonista. Por “específico”, se pretende el fármaco para unirse de manera preferente al RG en lugar del receptor de mineralocorticoides (RM).

Un paciente “que no necesita de otro modo tratamiento con un modulador del receptor de glucocorticoides” es un paciente que no padece una afección que se conoce en la técnica que puede tratarse de manera eficaz con moduladores del receptor de glucocorticoides. Las afecciones que se conoce que pueden tratarse de manera eficaz con moduladores del receptor de glucocorticoides incluyen diabetes, enfermedad de Cushing, abstinencia de drogas, psicosis, demencia, trastornos de estrés, depresión mayor psicótica, así como las descritas más adelante.

La “azadecalina”, tal como se usa en el presente documento, significa un compuesto que tiene la estructura general de fórmula (1) tal como se describe más adelante.

El término “tratar” se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como alivio; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentizar la velocidad de degeneración o empeoramiento; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitador; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluyendo los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos, y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, los procedimientos de la descripción tratan de manera satisfactoria el delirio de un paciente disminuyendo la incidencia de alteraciones en la consciencia o el conocimiento.

Un “heteroátomo de anillo adicional” se refiere a un heteroátomo que forma parte de un anillo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un heterocicloalquilo o heteroarilo) que no es el punto de unión del anillo hacia el núcleo de azadecalina. El núcleo de azadecalina es la parte de anillo condensado del compuesto de fórmula (I).

El término “alquilo superior” se refiere a aquellos grupos alquilo que tienen al menos seis átomos de carbono. El término “alquilo inferior” se refiere a aquellos grupos alquilo que tienen desde uno hasta cinco átomos de carbono.

60 Descripción de las realizaciones

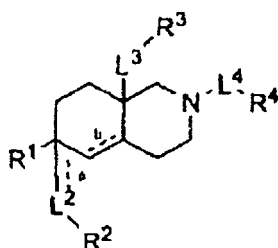
I. Moduladores del receptor de glucocorticoides

Se ha descubierto ahora que los compuestos de azadecalina son moduladores potentes de los receptores de glucocorticoides (“RG”). Los moduladores de RG actúan normalmente como agonistas, agonistas parciales o antagonistas de RG afectando de ese modo a una amplia serie de funciones celulares, funciones fisiológicas y estados patológicos.

El cortisol actúa uniéndose a un receptor de glucocorticoides intracelular. En seres humanos, los receptores de glucocorticoides están presentes en dos formas: un RG-alfa de unión a ligando de 777 aminoácidos; y, una isoforma RG-beta que se diferencia solamente en los quince últimos aminoácidos. Los dos tipos de RG tienen una alta afinidad por sus ligandos específicos, y se considera que funcionan a través de las mismas rutas de transducción.

Los moduladores de RG son normalmente agentes eficaces para influir en las funciones fisiológicas y celulares importantes tales como el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos; el equilibrio de electrolitos y agua; y funciones del sistema cardiovascular, riñón, sistema nervioso central, sistema inmunitario, sistema del músculo esquelético, y otros sistemas de órganos y tejidos. Los moduladores de RG pueden afectar también a una amplia variedad de estados patológicos, tales como obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, Síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración (por ejemplo enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson), mejora del conocimiento, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis), dolencias relacionadas con la función suprarrenal, infección viral, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, alergias, cicatrización de heridas, comportamiento compulsivo, resistencia a múltiples fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, síndrome de estrés postraumático, fractura ósea posquirúrgica, catabolismo médico, y debilidad muscular.

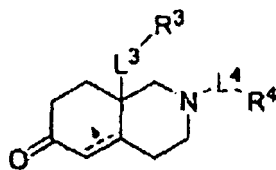
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un modulador de RG de azadecalina que tiene la fórmula:



(I).

En la fórmula (I), L^2 y L^4 se seleccionan independientemente de un enlace, alquileo y heteroalquileo. L^3 es un miembro seleccionado de un enlace, alquileo, heteroalquileo, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ y $-S(O)_n-$. El símbolo u representa 0, 1 ó 2.

Las líneas de trazos a y b son opcionalmente un enlace. Un experto en la técnica reconocerá inmediatamente que se aplican las normas normales de valencia para los átomos de la fórmula (I). Por tanto, cuando a es un enlace, R^1 está ausente y cuando L^2 es un enlace, R^2 está directamente unido al núcleo de azadecalina. Por ejemplo, cuando L^2 es un enlace y R^2 es $=O$, se entiende que R^1 está ausente y la línea de trazos a es un enlace que conecta R^2 con el núcleo de azadecalina, tal como se muestra en la fórmula a continuación:

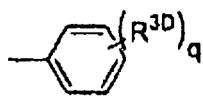


(II)

En la fórmula (I), R^1 está ausente o se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo.

R^2 se selecciona de $=O$, $=N-OR^{2A}$, $=CR^{2B}R^{2C}$, hidrógeno, $-OR^{2D}$, $-C(O)R^{2D}$, $-C(O)NR^{2E}R^{2F}$, $-NR^{2E}R^{2F}$, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} y R^{2D} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. R^{2E} y R^{2F} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heterocicloalquilo, $-S(O)_mR^{2E1}$ y $-S(O)_mNR^{2E2}R^{2E3}$. El símbolo m representa los números enteros 0, 1 ó 2. R^{2E} y R^{2F} pueden unirse para formar un anillo con el nitrógeno al que están unidos. R^{2E1} , R^{2E2} , y R^{2E3} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, R^{2E2} y R^{2E3} pueden unirse para formar un anillo con el nitrógeno al que están unidos. En algunas realizaciones, el anillo formado por R^{2E2} y R^{2E3} , y R^{2E} y R^{2F} , puede contener heteroátomos adicionales tales como un nitrógeno u oxígeno (véase "se unen opcionalmente entre sí para formar un anillo", en la sección de definiciones anterior). Además, R^2 y R^1 pueden unirse opcionalmente para formar un anillo.

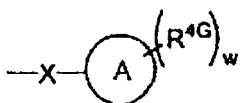
R³ es un miembro seleccionado de alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo de 2-10 miembros, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo o tiene la fórmula:



(III)

El índice q es un número entero seleccionado de 1 a 5. R^{3D} es un miembro seleccionado independientemente de hidrógeno, R^{3D7}-alquilo (C₁-C₁₀), R^{3D7}-heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D7}-cicloalquilo (C₃-C₈), R^{3D7}-heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D8}-arilo, R^{3D8}-heteroarilo, -NR^{3D1}R^{3D2}, -OR^{3D3}, -C(O)NR^{3D4}R^{3D5}, y -C(O)R^{3D6}, R^{3D1}, R^{3D2}, R^{3D3}, R^{3D4}, R^{3D5} y R^{3D6} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{3D7}-alquilo, R^{3D7}-heteroalquilo, R^{3D7}-cicloalquilo, R^{3D7}-heterocicloalquilo, R^{3D8}-arilo y R^{3D8}-heteroarilo. R^{3D1} y R^{3D2} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7}-heterocicloalquilo o R^{3D8}-heteroarilo. R^{3D4} y R^{3D5} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7}-heterocicloalquilo o R^{3D8}-heteroarilo. R^{3D7} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{3D9}-alquilo (C₁-C₁₀), R^{3D9}-heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D9}-cicloalquilo (C₃-C₈), R^{3D9}-heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D10}-arilo y R^{3D10}-heteroarilo. R^{3D8} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{3D9}-alquilo (C₁-C₁₀), R^{3D9}-heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D9}-cicloalquilo (C₃-C₈), R^{3D9}-heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D10}-arilo y R^{3D10}-heteroarilo. R^{3D9} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, y heteroarilo no sustituido. R^{3D10} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, y heteroarilo no sustituido.

R⁴ tiene la fórmula:



(V)

En la fórmula (V) R^{4G} es un miembro seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{4G1}-alquilo, R^{4G1}-heteroalquilo, R^{4G1}-cicloalquilo, R^{4G1}-heterocicloalquilo, R^{4G2}-arilo y R^{4G2}-heteroarilo. R^{4G1} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{4G3}-alquilo (C₁-C₁₀), R^{4G3}-heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{4G3}-cicloalquilo (C₃-C₈), R^{4G3}-heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{4G4}-arilo y R^{4G4}-heteroarilo. R^{4G2} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{4G3}-alquilo (C₁-C₁₀), R^{4G3}-heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{4G3}-cicloalquilo (C₃-C₈), R^{4G3}-heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{4G4}-arilo y R^{4G4}-heteroarilo. R^{4G3} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido. R^{4G4} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, y heteroarilo no sustituido. A es un anillo seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo. X es un miembro seleccionado de un enlace, -S(O)_v- y -S(O)_vNR^{4I}. R^{4I} es un miembro seleccionado de hidrógeno, alquilo y heteroalquilo, v es 0, 1 ó 2 y w es un número entero desde 1 hasta 5.

En otras realizaciones, L², L³ y L⁴ son miembros seleccionados independientemente de un enlace, alquilenos (C₁-C₅), y heteroalquilenos de 2 a 5 miembros. En una realización relacionada, L², L³ y L⁴ son miembros seleccionados independientemente de un enlace y -C(O)-. En otra realización relacionada, L², L³ y L⁴ son miembros seleccionados independientemente de un enlace y alquilenos (C₁-C₅) no sustituido.

R¹ puede estar ausente o se selecciona de hidrógeno y alquilo. En otra realización a modo de ejemplo, R¹ está ausente o es un miembro seleccionado de hidrógeno, metilo y -C≡C-CH₃. En una realización relacionada, R¹ está ausente.

En un grupo alternativo de realizaciones, R² se selecciona de =O, =N-OR^{2A}, -OR^{2D}, -NR^{2E}R^{2F}, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo de 2-10 miembros, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo. R^{2A} y R^{2D} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₁₀). R^{2E} y R^{2F} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₁₀).

R² puede seleccionarse de =O, =N-OR^{2A}. R^{2A} y R^{2D} son miembros seleccionados de hidrógeno y alquilo (C₁-C₅) no sustituido. En una realización relacionada, R² es =O. En otra realización relacionada, R² es =O y la línea de trazos b es un enlace.

ES 2 313 296 T3

En una realización a modo de ejemplo, R^3 se selecciona de alquilo (C_1-C_{10}), heteroalquilo de 2-10 miembros, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo. En una realización relacionada, R^3 es bencilo.

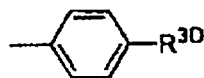
5 En una realización relacionada q es un número entero seleccionado de 1 a 3, y R^{3D} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^{3D} se selecciona de $-NR^{3D1}R^{3D2}$, $-OR^{3D3}$, $-C(O)NR^{3D4}R^{3D5}$, y R^{3D7} -heteroarilo que comprende un nitrógeno de anillo. R^{3D1} y R^{3D2} pueden ser miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo, R^{3D7} -heteroalquilo, R^{3D7} -heterocicloalquilo y R^{3D8} -heteroarilo. R^{3D1} y R^{3D2} pueden unirse opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar a R^{3D7} -heterocicloalquilo o R^{3D8} -heteroarilo. En algunas realizaciones, el anillo incluye opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional.

En ciertas realizaciones, R^{3D3} , R^{3D4} y R^{3D5} se seleccionan independientemente de hidrógeno; R^{3D7} -heteroalquilo que comprende un heteroátomo de nitrógeno; R^{3D7} -heterocicloalquilo que comprende un nitrógeno de anillo; R^{3D8} -heteroarilo que comprende un nitrógeno de anillo; y alquilo sustituido con un R^{3D9} -heteroalquilo que comprende un heteroátomo de nitrógeno, R^{3D9} -heterocicloalquilo que comprende un nitrógeno de anillo, o R^{3D10} -heteroarilo que comprende un nitrógeno de anillo. R^{3D4} y R^{3D5} pueden unirse opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7} -heterocicloalquilo, o R^{3D8} -heteroarilo. En algunas realizaciones, el anillo incluye opcionalmente un heteroátomo.

En otras realizaciones, R^{3D1} y R^{3D2} , y R^{3D4} y R^{3D5} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7} -heterocicloalquilo que comprende un heteroátomo adicional, o R^{3D8} -heteroarilo que comprende un heteroátomo adicional. R^{3D1} y R^{3D2} , y R^{3D4} y R^{3D5} pueden unirse opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D8} -oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, purinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinoxalinilo.

R^3 puede tener también la fórmula:



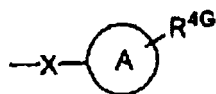
(IV).

En la fórmula (IV), R^{3D} se selecciona de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo (C_1-C_5), R^{3D7} -heteroalquilo de 2-5 miembros, R^{3D7} -cicloalquilo (C_5-C_7), R^{3D7} -heterocicloalquilo de 5-7 miembros, R^{3D8} -arilo, R^{3D8} -heteroarilo, $-NR^{3D1}R^{3D2}$, $-OR^{3D3}$, $-C(O)NR^{3D4}R^{3D5}$, y $-C(O)R^{3D6}$. R^{3D1} , R^{3D2} , R^{3D3} , R^{3D4} , R^{3D5} , R^{3D6} , R^{3D7} y R^{3D8} son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (III). En una realización relacionada, R^{3D} se selecciona de $-NR^{3D1}R^{3D2}$, $-OR^{3D3}$, $-C(O)NR^{3D4}R^{3D5}$, y heteroarilo que comprende un nitrógeno de anillo. En otra realización relacionada, R^{3D1} y R^{3D2} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo.

En un grupo relacionado de realizaciones, R^{4G} se selecciona de hidrógeno, alquilo (C_1-C_5), heteroalquilo de 2-5 miembros, cicloalquilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. A es un anillo seleccionado de heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo. R^{4I} es hidrógeno. Como alternativa, en una realización relacionada, R^{4G} puede ser también un alquilo (C_1-C_{10}) ramificado o no ramificado.

En ciertas realizaciones, A se selecciona de fenilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tienilo, triazinilo, tiadiazolilo, dioxolanilo, dioxanilo, trioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, pirrolidinilo, morfolino, piperidinilo y piperazinilo.

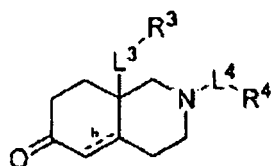
Cualquier combinación de las realizaciones descritas anteriormente está también dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la línea de trazos b es un enlace, R^2 es $=O$, R^3 es bencilo y R^4 tiene la fórmula:



(VI).

En la fórmula (VI), R^{4G} , A y X son según lo descrito anteriormente en la fórmula (V). En una realización relacionada, X es $-SO_2-$, L^3 es un enlace y L^4 es un enlace.

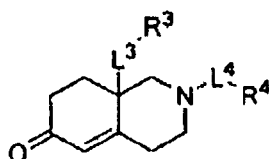
En otro ejemplo, el compuesto tiene la fórmula



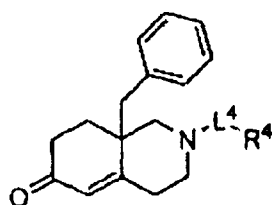
(VII).

En la fórmula (VII), la línea de trazos b, L^3 , R^3 , L^4 , y R^4 son según lo descrito anteriormente en la descripción de las diversas realizaciones de fórmula (I).

Otros ejemplos de combinaciones específicas de las realizaciones descritas anteriormente incluyen:

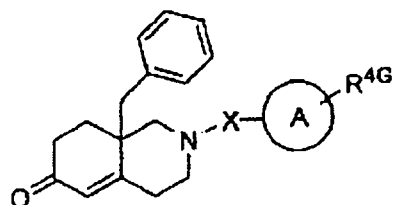


(VIII);



(IX);

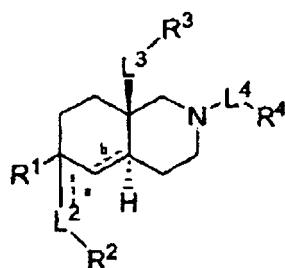
y



(X).

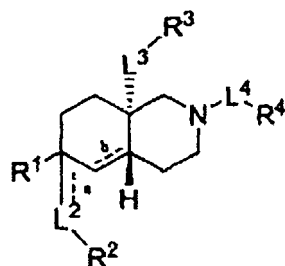
En la fórmula (VII), L^3 , R^3 , L^4 , y R^4 son según lo descrito anteriormente en la descripción de las diversas realizaciones de fórmula (I). En la fórmula (IX), L^4 y R^4 son según lo descrito anteriormente en la descripción de las diversas realizaciones de fórmula (I). En la fórmula (X), X, A, y R^{4G} son según lo descrito anteriormente en la descripción de fórmula (V).

Un experto en la técnica reconocerá inmediatamente que los compuestos de la presente invención pueden estar en cualquier configuración estereoquímica apropiada. En una realización a modo de ejemplo, el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración estereoquímica mostrada a continuación:



(XI).

En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración estereoquímica mostrada a continuación:



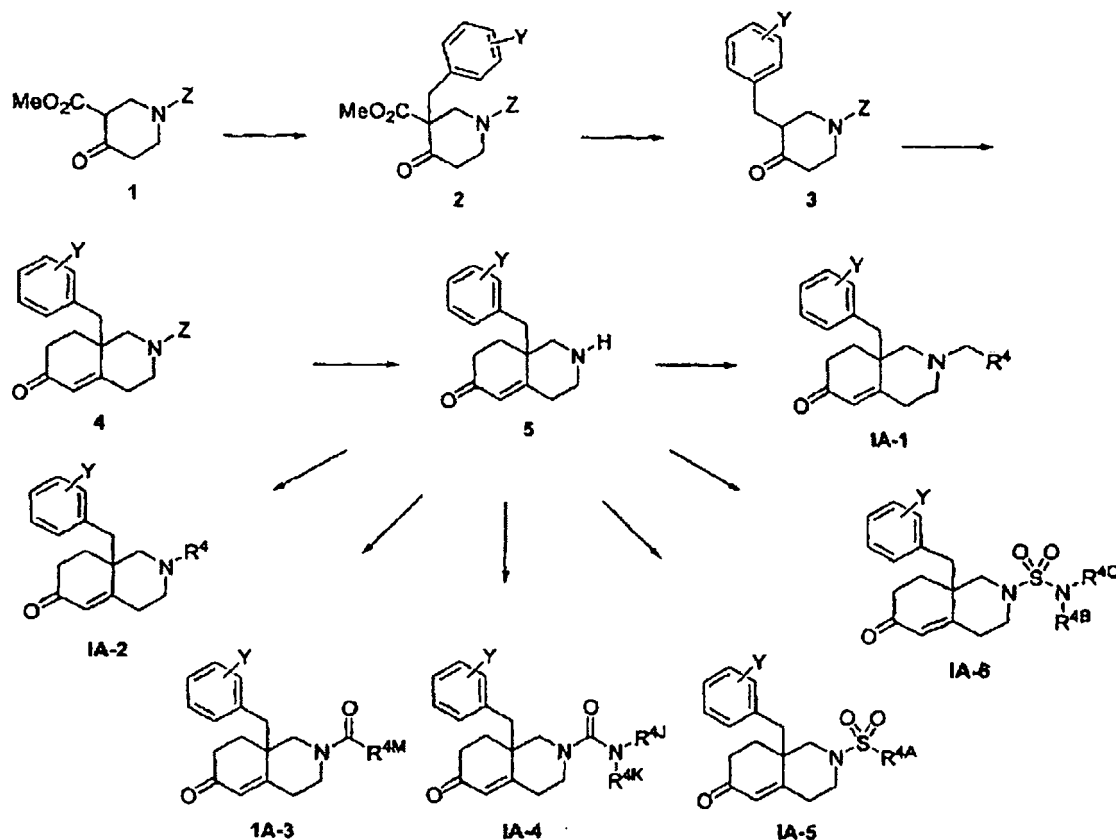
(XII).

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^2 , L^3 , L^4 , a , y b en las fórmulas (XI) y (XII) son tal como se definieron anteriormente en la discusión de las diversas realizaciones de fórmula (I). Además, los compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (IX), y (X) pueden tener las configuraciones estereoquímicas ilustradas mediante las fórmulas (XI) y (XII).

II. Síntesis a modo de ejemplo

Los compuestos de la invención se sintetizan mediante una combinación apropiada de procedimientos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles para sintetizar los compuestos de la invención son ambos, fácilmente evidentes y accesibles para los expertos en la técnica relevante. La discusión a continuación se ofrece para ilustrar ciertos de los diversos procedimientos disponibles para su uso para unir los compuestos de la invención. Sin embargo, la discusión no pretende definir el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que son útiles para preparar los compuestos de la presente invención. Aunque algunos compuestos de los esquemas I-XIII pueden indicar una estereoquímica relativa, los compuestos pueden existir como una mezcla racémica o como cualquier enantiómero. Los compuestos que contienen el doble enlace en el núcleo de azadecalina se designan Serie A. Los compuestos saturados de anillo se designan Serie B.

Esquema I



ES 2 313 296 T3

En el esquema I, R^4 , R^{4A} , R^{4B} y R^{4C} son según lo definido anteriormente en la discusión de la fórmula (I). Y es R^{3D} , según lo definido anteriormente. R^{4M} , R^{4J} y R^{4K} son R^{4A} , R^{4C} , y R^{4B} , respectivamente, según lo definido anteriormente.

5 Los compuestos IA-(1-6) se preparan tal como se ilustra en el esquema I. Se trata un éster de ácido piperidona-2-carboxílico *N*-protegido de manera adecuada 1 con una base tal como hidruro de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente polar (por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, etanol, terc-butanol, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona y similares) seguido de un agente alquilante para proporcionar el ceto-éster alquilado 2. Los
10 grupos *N*-protectores (Z) adecuados incluyen grupos bencilo y carbamato tales como terc-butoxicarbonilo (Boc) y similares. Los agentes alquilantes típicos son haluros primarios, secundarios o de arilalquilo y son preferiblemente haluros de bencilo en los que el anillo aromático puede estar sustituido con un grupo Y (en el presente documento también denominado R^{3D} , definido anteriormente).

15 El ceto-éster 2 se hidroliza y descarboxila calentando un disolvente adecuado tal como metanol o etanol acuoso en presencia de un ácido fuerte (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) para proporcionar la cetona 3. La reacción se lleva a cabo normalmente a la temperatura de reflujo de la mezcla de disolventes.

20 La cetona 3 se convierte en la enona 4 mediante una reacción de anelación de Robinson que implica el tratamiento de 3 con una base (por ejemplo alcóxidos de potasio o sodio) en un disolvente de alcohol (por ejemplo metanol, etanol, o *terc*-butanol) seguido de la adición de metilvinilcetona (MVK). La reacción se lleva a cabo normalmente a 0-25°C. Esta reacción puede llevarse a cabo también con una base que contiene nitrógeno tal como pirrolidina, piperidina o morfolina en un disolvente aprótico (por ejemplo benceno, tolueno o dioxano) a temperatura de reflujo seguido de enfriamiento y adición de MVK.

25 La enona 4 se prepara en forma ópticamente activa cuando la base que contiene nitrógeno es un isómero óptico de α -metilbencilamina tal como se describe en J. Med. Chem. 39: 2302 (1996). Como alternativa, la anelación de Robinson puede llevarse a cabo de una manera asimétrica con catálisis por un aminoácido tal como *L*-prolina.

30 La eliminación del grupo *N*-protector Z del compuesto 4 se consigue en condiciones convencionales, tales como tratamiento con un cloroformiato y posterior hidrólisis cuando Z es bencilo. Los cloroformiatos adecuados incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo y cloroformiato de α -cloroetilo. Cuando Z es un grupo tal como Boc, la desprotección se consigue mediante tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol), ácido trifluoroacético, y similares.

35 El compuesto IA-1 puede prepararse mediante alquilación de 5 con un haluro de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario o secundario. Como alternativa, IA-1 puede prepararse mediante alquilación reductora de 5 con el aldehído requerido en presencia de un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente inerte (por ejemplo 1,2-dicloroetano).

40 El compuesto IA-2 en el que R^4 es arilo o heteroarilo puede prepararse mediante tratamiento de 5 con un haluro de arilo, heteroarilo, o ácido borónico en presencia de un catalizador de cobre o paladio (por ejemplo, acetato de cobre (II), cloruro de paladio (II)) y una base tal como trietilamina.

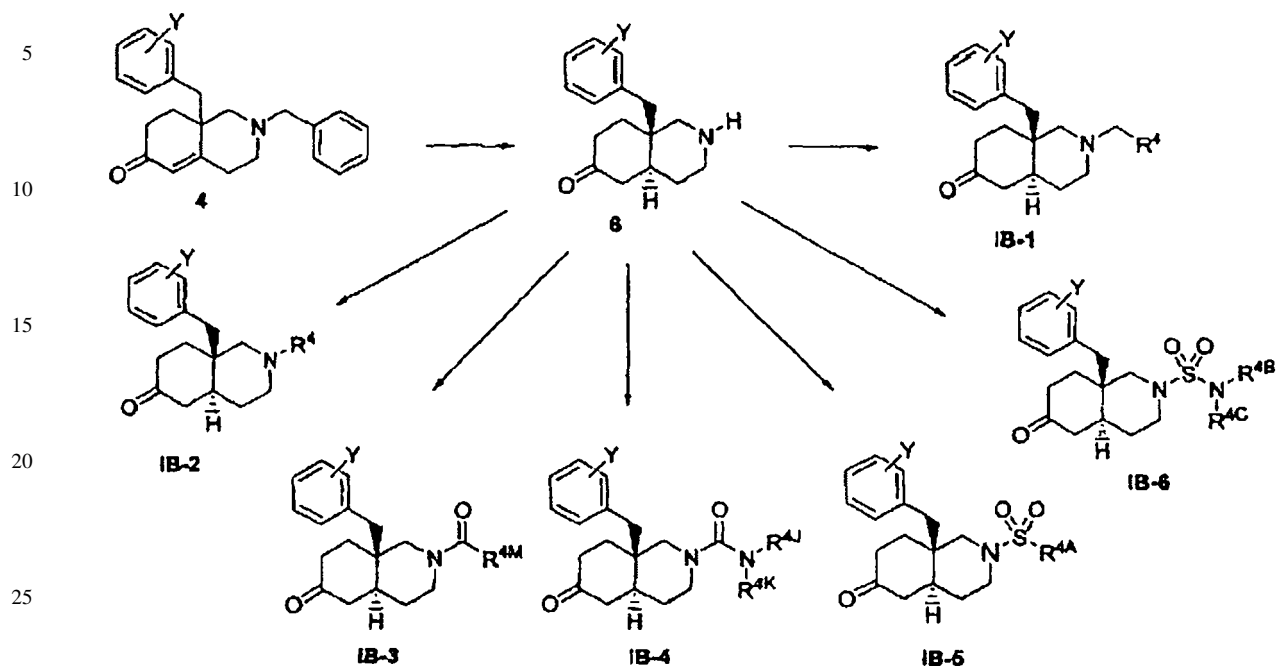
45 El compuesto IA-3 puede prepararse mediante acilación de 5 con un haluro de carbonilo de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente prótico o aprótico adecuado en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, trietilamina y similares. Como alternativa, IA-3 puede prepararse mediante acoplamiento de la amina 5 con el ácido carboxílico requerido en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida.

50 El compuesto IA-4 en el que R^{4K} es hidrógeno puede prepararse mediante tratamiento de 5 con un isocianato de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano). Cuando R^{4K} es un grupo distinto de hidrógeno, el compuesto IA-4 puede prepararse mediante tratamiento de 5 con el haluro de carbamoilo $R^{4J}R^{4K}NC(O)X$ en el que X es Cl, Br, F) en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano)
55 en presencia de una base tal como trietilamina.

60 El compuesto IA-5 se prepara mediante tratamiento de 5 con un haluro de sulfonilo de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano) en presencia de una base tal como trietilamina.

65 El compuesto IA-6 se prepara mediante tratamiento de 5 con el haluro de sulfamoilo $R^{4B}R^{4C}NSO_2X$ (en el que X es Cl, Br o F) en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano) en presencia de una base tal como trietilamina.

Esquema II

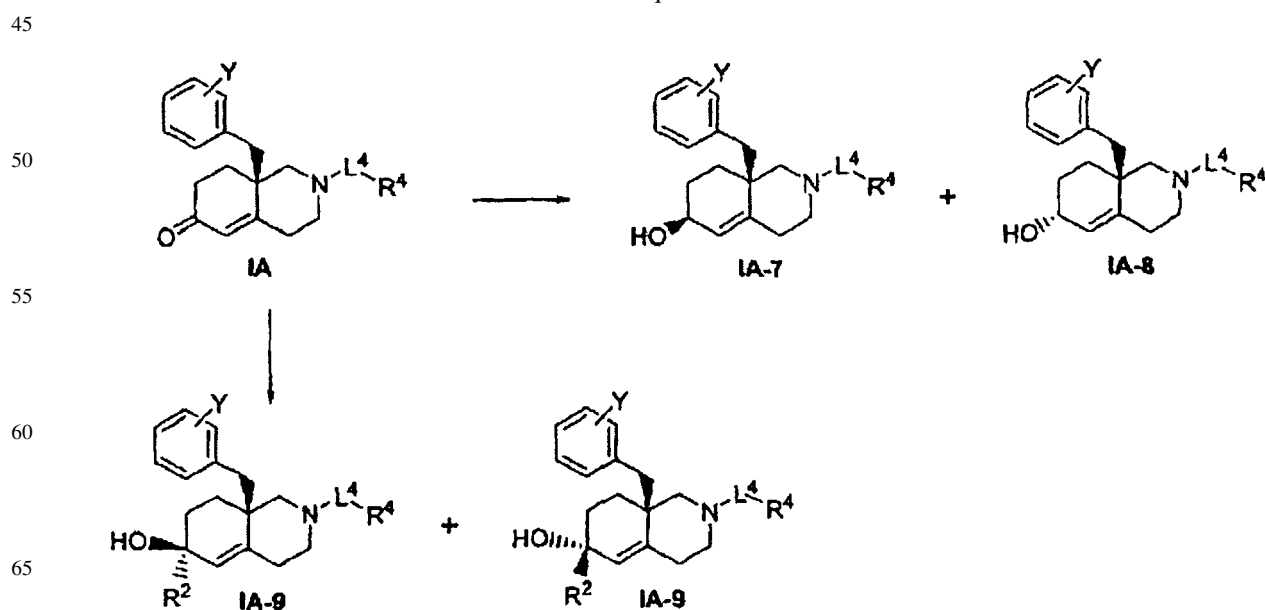


En el esquema II, R^4 , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , Y , R^{4M} , R^{4J} y R^{4K} son según lo definido anteriormente en el Esquema I.

Los compuestos IB-(1-6) se preparan de manera similar a partir de la cetona 6 saturada (Esquema II) según las reacciones descritas anteriormente en el Esquema I. Un experto en la técnica reconocerá inmediatamente que el compuesto 6 puede existir como el isómero *cis* o *trans*. El Esquema II muestra a modo de ejemplo la preparación de isómeros *trans* del compuesto IB. Sin embargo, el esquema de reacción puede aplicarse igualmente a la preparación de los correspondientes isómeros *cis*.

Los compuestos IA-7,8 se preparan mediante tratamiento de IA con un agente reductor (por ejemplo borohidruro de sodio) en un disolvente de alcohol (por ejemplo etanol); o con hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, y similares, en un disolvente inerte (por ejemplo tetrahidrofurano o tolueno). Dependiendo del agente reductor específico, se obtienen diversas proporciones de alcoholes diastereoméricos IA-7 y IA-8 (Esquema III).

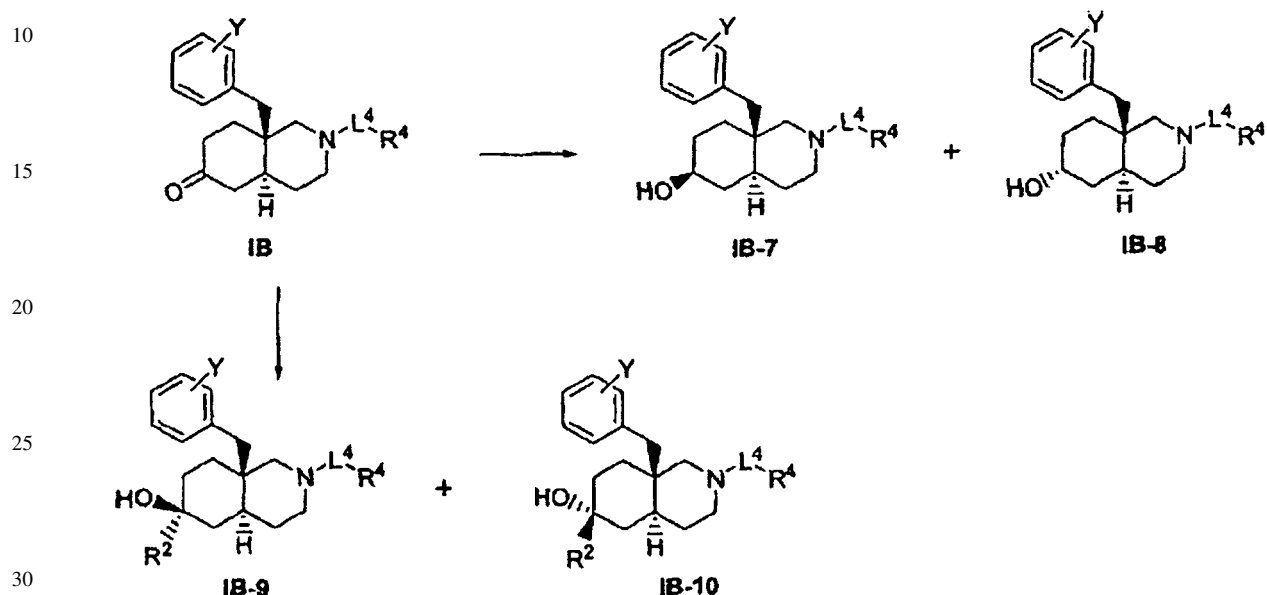
Esquema III



En el esquema III, L^4 , R^4 , y R^2 son según lo definido en la discusión de la fórmula (I) anteriormente. Y es según lo definido en el esquema I.

Procediendo de la misma manera, los alcoholes IB-7 y IB-8 pueden obtenerse también a partir de IB (Esquema IV).

Esquema IV

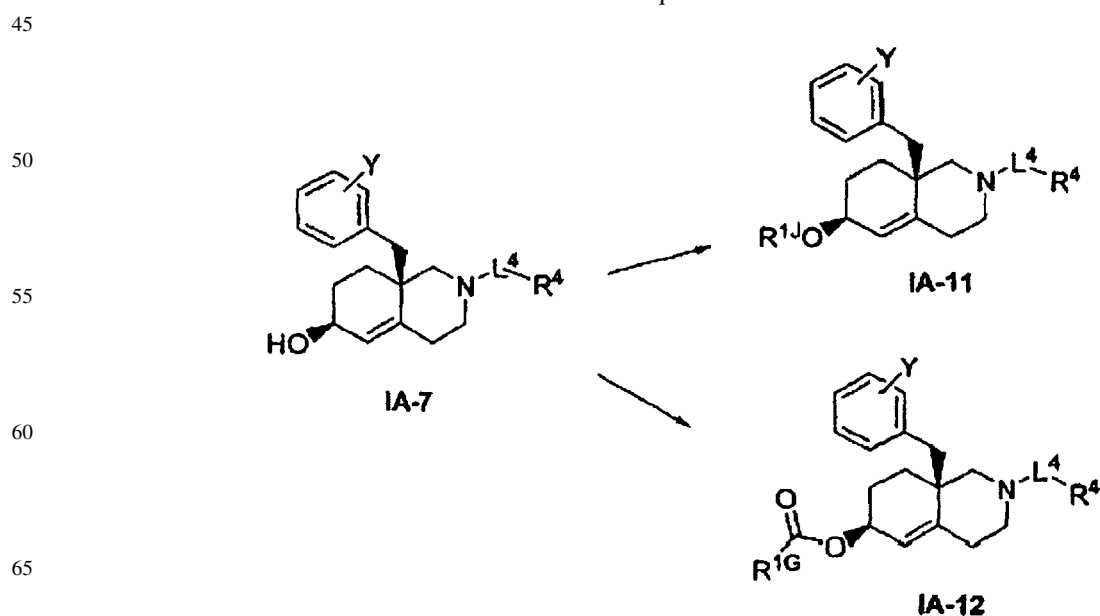


En el esquema IV, L^4 , R^4 , y R^2 son según lo definido en la discusión de la fórmula (I) anteriormente. Y es según lo definido en el esquema I.

El tratamiento de IA o IB con un reactivo organometálico tal como un reactivo de Grignard o un organolitio proporciona los alcoholes terciarios IA-9 y IA-10 (Esquema III) o alcoholes IB-9 y IB-10 (Esquema IV). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o dioxano.

Si se producen como mezclas, los isómeros IA-7,8 y IA-9,10 (Esquema III) y IB-7,8 y IB-9,10 (Esquema IV) pueden separarse mediante medios bien conocidos en la técnica tales como cromatografía o cristalización.

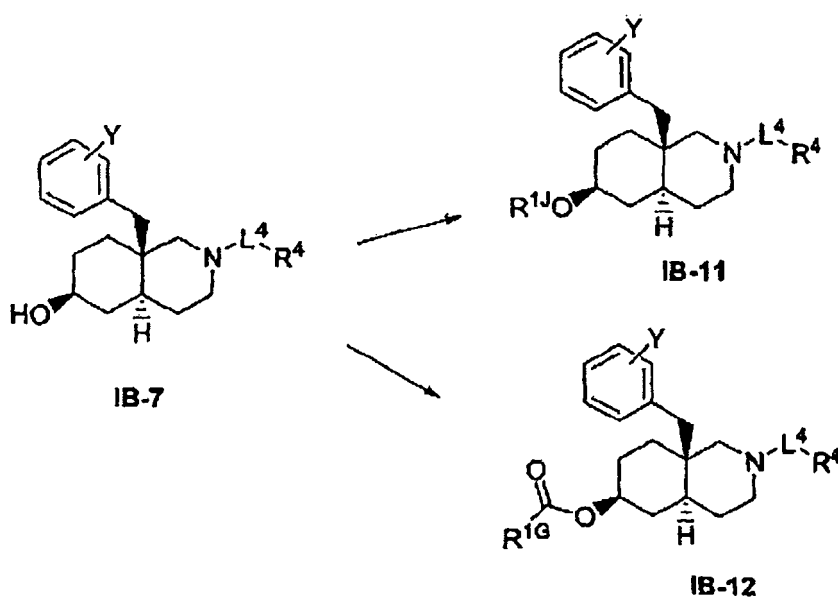
Esquema V



En el esquema V, L^4 y R^4 son según lo definido en la discusión de la fórmula (I) anteriormente. Y es según lo definido en el esquema I. R^{1G} y R^{1J} son equivalentes a R^{2D} , según lo definido anteriormente.

Los alcoholes IA-7,8 se convierten en derivados sustituidos mediante tratamiento con una base (por ejemplo hidru-
ro de sodio) en un disolvente aprótico (por ejemplo tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida) seguido de adición de un
hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido,
o haluro de heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido, tal como se ilustra mediante la formación de IA-11 a partir
de IA-7 en el esquema V. De manera similar, los derivados de acilo tales como IA-12 pueden formarse mediante tra-
tamiento de IA-7 con el isocianato, cloroformiato, anhídrido, haluro de acilo o haluro de carbamoilo en un disolvente
aprótico (por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida y similares) en presencia de una base (por ejemplo,
triethylamina y similares). Derivados saturados de anillo tales como IB-13,14 se preparan de manera similar a partir de
IB-7 (Esquema VI).

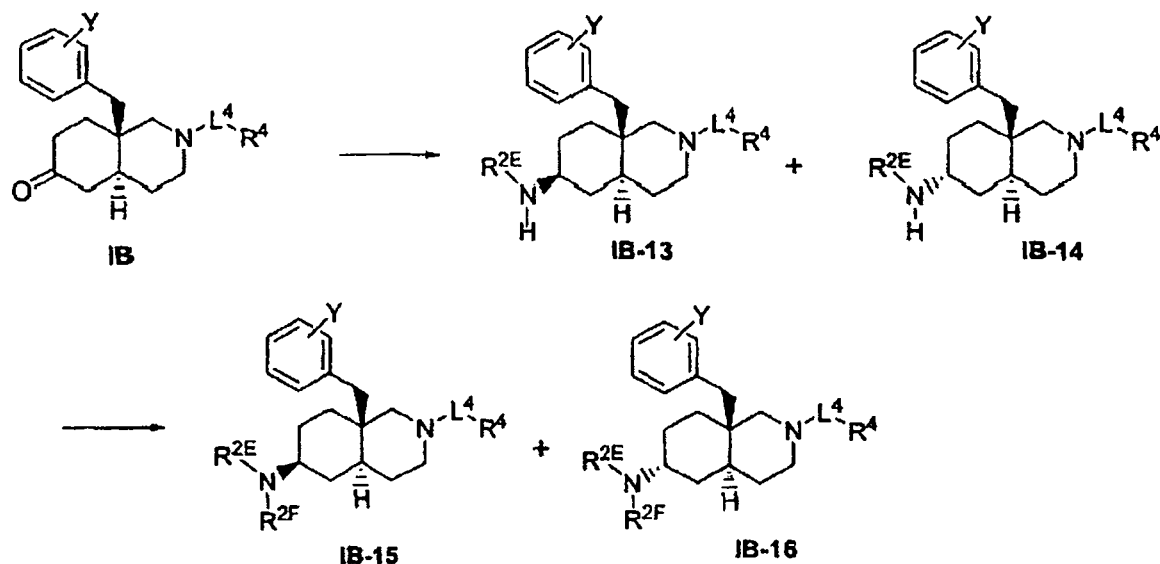
Esquema VI



En el esquema VI, L^4 , R^4 , Y, R^{1G} y R^{1J} son según lo definido en el esquema V anteriormente.

Los compuestos IB-13,14 y IB-15,16 (Esquema VII) en los que R^{1G} y R^{1J} son hidrógeno, alquilo sustituido o no
sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido
o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido se preparan mediante aminación reductora de la cetona
IB con amoníaco, una amina secundaria, o amina terciaria. La reacción se lleva a cabo mediante tratamiento de IB
con el componente de amino y un agente reductor (por ejemplo hidrógeno, borohidruro de sodio o cianoborohidruro
de sodio) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, etanol, 1,2-dicloroetano y similares. Dependiendo del agente
reductor específico y las condiciones de reacción, se obtienen diversas proporciones de las aminas diastereoméricas
IB-13,14 y IA-15,16 (Esquema VII). Si se producen como mezclas, los isómeros IB-13,14 y IB-15,16 pueden separarse
mediante medios bien conocidos en la técnica (por ejemplo cromatografía, cristalización o formación de una sal de
ácido seguido de cristalización selectiva).

Esquema VII



En el esquema VII, R^{2E} y R^{2F} son según lo definido en la discusión de la fórmula (I) anteriormente. Y es según lo definido en el esquema I anteriormente.

Los compuestos IB-13,14 en los que R^{2E} es -C(O)R^{2K} se preparan mediante aminación de IB con amoniaco según lo descrito anteriormente, seguido de acilación con haluro de carbonilo de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente prótico o aprótico adecuado en presencia de una base (por ejemplo hidróxido de sodio, trietilamina y similares). En el esquema VII, R^{2K} se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Como alternativa, IB-13,14 puede prepararse mediante acoplamiento de la amina 5 con el ácido carboxílico requerido en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida y similares. Los compuestos IB-15,16 en los que R^{2E} es C(O)R^{2K} se preparan de manera similar mediante acilación de IB-13,14.

Los compuestos IB-13,14 en los que R^{2E} es -C(O)NR^{2M}R^{2N} se preparan mediante aminación de IB con amoniaco según lo descrito anteriormente, seguido de tratamiento con un isocianato de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente inerte tal como tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano. R^{2M} y R^{2N} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido. R^{2M} y R^{2N} pueden combinarse con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

Cuando R^{2M} es un grupo distinto de hidrógeno, los compuestos IB-13,14 se preparan mediante tratamiento de IB-13,14 (en el que R^{2M} es hidrógeno) con el haluro de carbamoilo R^{2M}R^{2N}NCOX (X = Cl, Br, F) en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano) en presencia de una base tal como trietilamina. Los compuestos IB-15,16 en los que R^{2F} es -C(O)NR^{1A}R^{1E} se preparan de manera similar a partir de IB-13,14.

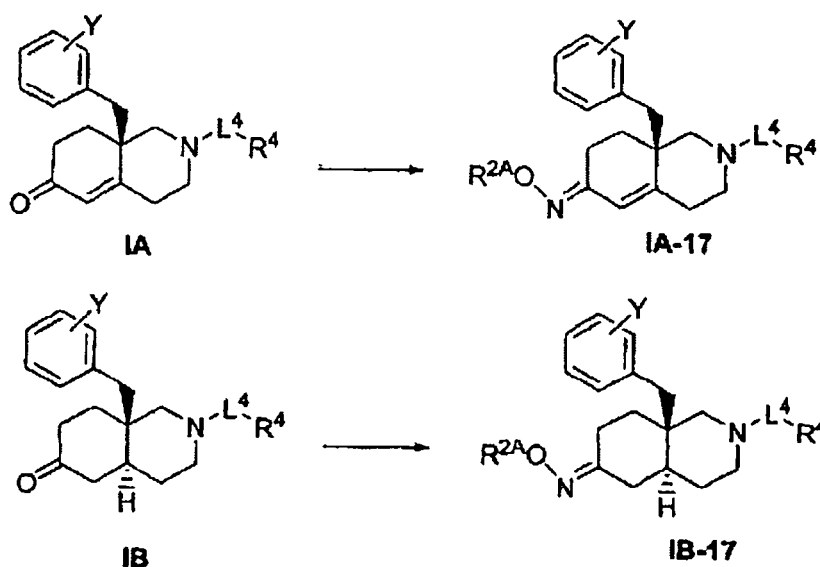
Los compuestos IB-13,14 en los que R^{2E} es -SO₂R^{2E1} se preparan mediante aminación de IB con amoniaco tal como se describió anteriormente, seguido de tratamiento con un haluro de sulfonilo de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente inerte tal como tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano en presencia de una base tal como trietilamina. Los compuestos IB-15,16 en los que R^{2F} es -SO₂R^{2E1} se preparan de manera similar a partir de IB-13,14. R^{2E1} es según lo definido en la fórmula (I) anteriormente.

Los compuestos IB-13,14 en los que R^{2E} es -SO₂R^{2E2}R^{2E3} se preparan mediante aminación de IB con amoniaco según lo descrito anteriormente, seguido de tratamiento con el haluro de sulfamoilo R⁴R⁷ANSO₂X (en el que X es Cl,

Br, F) en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano) en presencia de una base tal como trietilamina. R^{2E2} y R^{2E3} son según lo definido en la fórmula (I) anteriormente.

Los compuestos de oximino IA-17 y IB-17 (Esquema VIII) se preparan a partir de IA y IB, respectivamente, mediante tratamiento con una hidroxilamina $R^{2A}ONH_2$ en un disolvente prótico o aprótico tal como etanol, *N,N*-dimetilformamida y similares. Los compuestos de oximino IA-17 y IB-17 pueden formarse como mezclas de isómeros E y Z que pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.

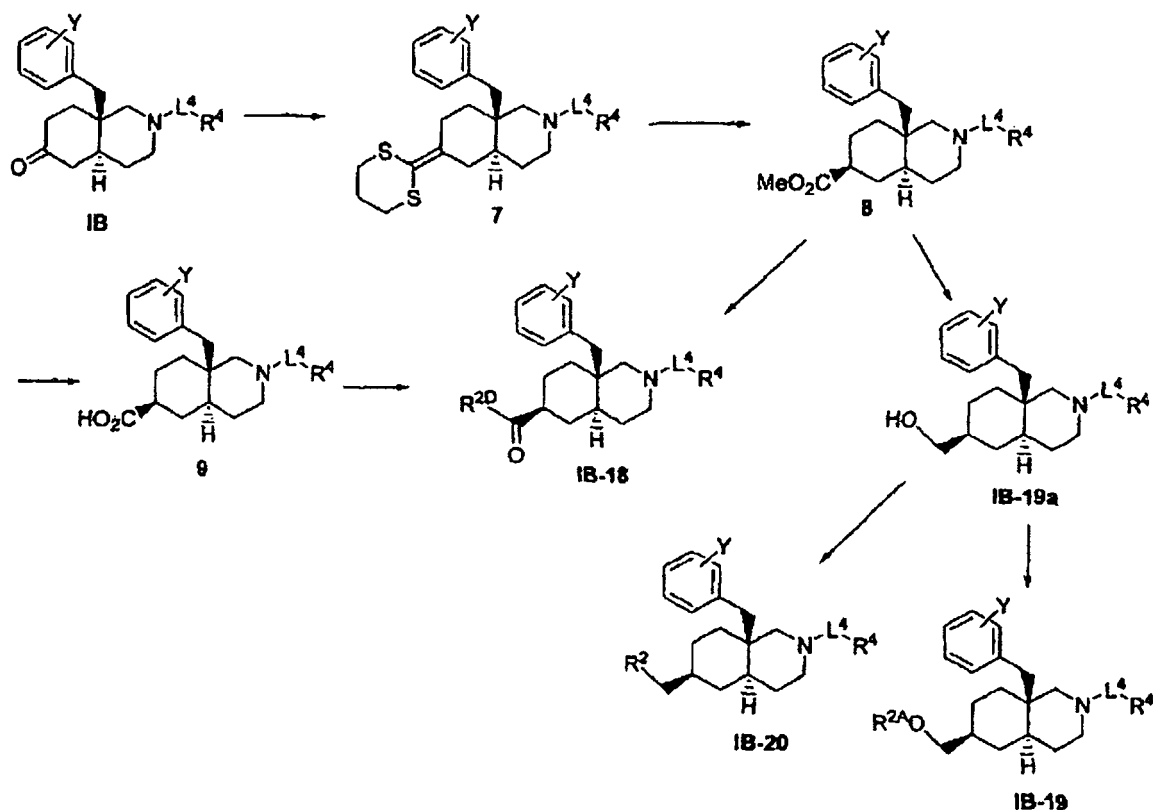
Esquema VIII



En el esquema VIII, L^4 , R^4 y R^{2A} son según lo definido en la discusión de la fórmula (I) anteriormente. Y es según lo definido en el esquema 1 anteriormente.

El compuesto IB-18 se prepara tal como se muestra en el esquema IX. La cetona IB puede homologarse al éster 8 y ácido 9 mediante diversos medios bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de IB con trimetilsililditiano en presencia de una base fuerte tal como *n*-butil-litio y similares en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano proporciona el producto intermedio 7. La hidrólisis de 7 para dar el éster 8 se efectúa mediante tratamiento con cloruro de mercurio (II) y un ácido fuerte tal como ácido perclórico en un disolvente prótico tal como metanol. El compuesto IB-18 en el que R^{2D1} es alquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido se preparan mediante tratamiento de 8 con el correspondiente reactivo organometálico tal como un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio. El compuesto IB-18 en el que R^{2D1} es alquilamino sustituido o no sustituido, heterocicloalquilamino sustituido o no sustituido, arilamino sustituido o no sustituido o heteroarilamino sustituido o no sustituido se preparan mediante tratamiento de 8 con la correspondiente amina primaria, secundaria o terciaria en presencia o ausencia de un disolvente polar adecuado tal como etanol, *N,N*-dimetilformamida y similares. Como alternativa, la amina puede activarse mediante reacción con un reactivo de trialquilaluminio tal como trimetilaluminio antes de la reacción con el éster 8. El éster 8 puede hidrolizarse también para dar el ácido 9 mediante medios convencionales (por ejemplo tratamiento con hidróxido de sodio en una mezcla acuosa de disolventes), luego acoplarse con la amina requerida mediante medios bien conocidos en la técnica (por ejemplo conversión al cloruro de ácido seguido de tratamiento con la amina, el uso de un reactivo de acoplamiento tal como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, y similares).

Esquema IX

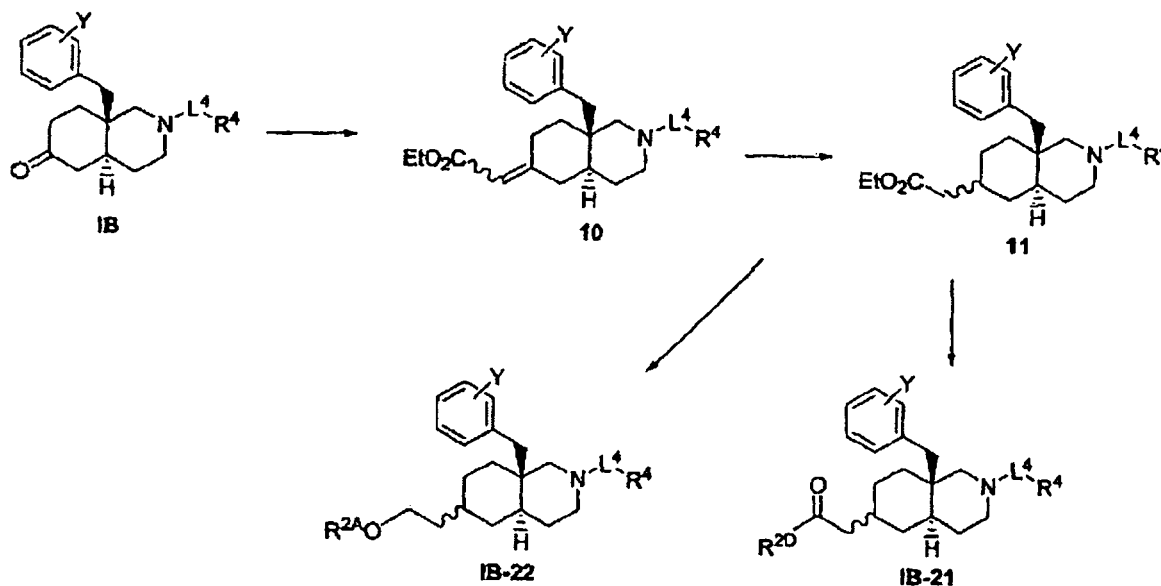


En el esquema IX, Y es según lo definido en el esquema I. R², R^{2A}, R^{2D}, L⁴ y L⁵ son según lo definido en la discusión de la fórmula (I) anteriormente.

Los compuestos IB-19 y IB-20 se preparan a partir del éster 8 mediante reducción para dar el correspondiente alcohol IB-19a mediante tratamiento de 8 con un agente reductor (por ejemplo borohidruro de sodio) en un disolvente de alcohol (por ejemplo etanol); o con hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, y similares, en un disolvente inerte (por ejemplo tetrahidrofurano o tolueno). La conversión del alcohol IB-19a en IB-19 y IB-20 se efectúa tal como se describió anteriormente para la conversión de IA-7 en IA-11,12 y de IB-7 en IB-11,12 en los esquemas V y VI.

Los compuestos IB-21,22 se preparan de manera análoga tal como se muestra en el esquema X. La cetona IB se convierte en el éster insaturado 10 mediante una reacción de Wittig o Horner-Emmons, que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de IB con fosfonoacetato de trietilo en presencia de hidruro de sodio en tetrahidrofurano proporciona el éster 10 como una mezcla de isómeros *E* y *Z* (indicado mediante la línea ondulada). La reducción para dar 11 se efectúa mediante hidrogenación catalítica usando un catalizador tal como óxido de platino (II) o paladio sobre carbono en un disolvente tal como acetato de etilo o etanol. El éster 11 puede obtenerse como una mezcla de diastereómeros, cuya proporción depende de las condiciones de reacción. La conversión de 11 en IB-21 y IB-22 se lleva a cabo de manera análoga a la conversión de 8 en 9 y IB-18,19,20 en el esquema IX.

Esquema X

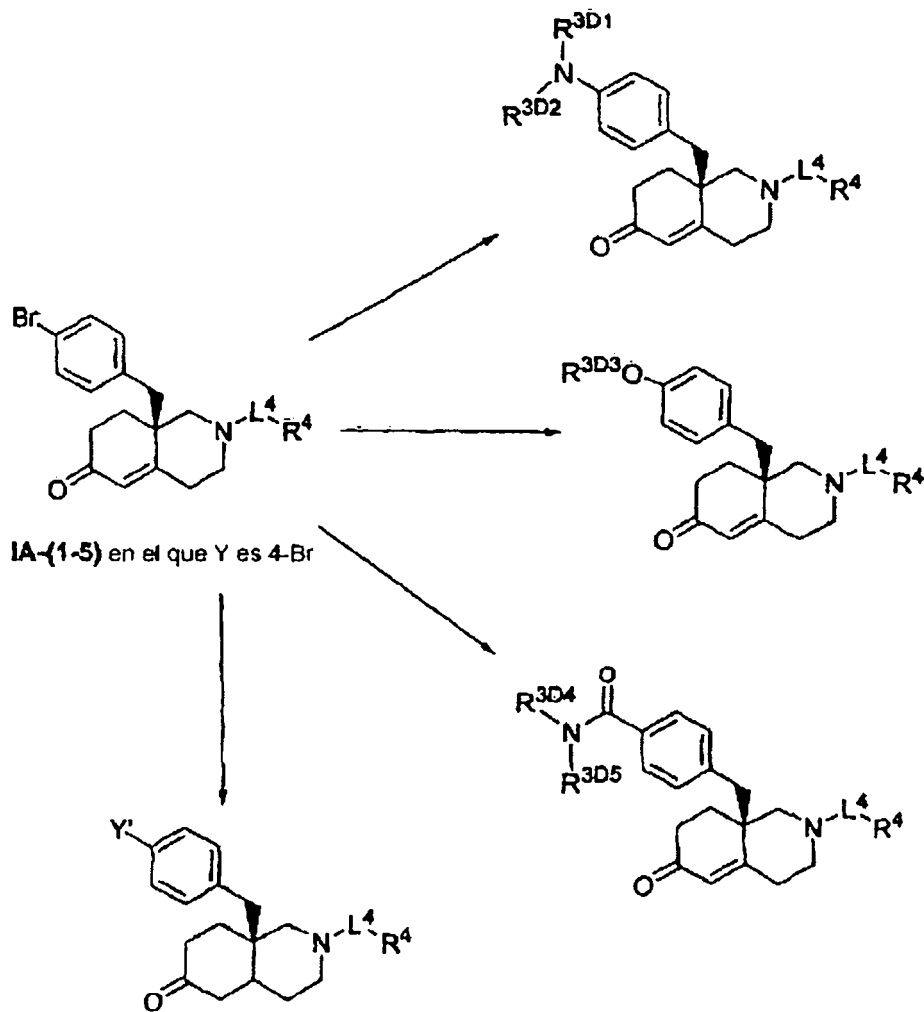


En el esquema X, R^{2A} , R^{2D} , L^4 y R^4 son según lo definido en la discusión de la fórmula (I) e **Y** es según lo definido en el esquema II.

El grupo **Y** en los compuestos **IA** y **IB** puede modificarse después de la síntesis de los compuestos según los Esquemas I y II, tal como se ejemplifica en el esquema XI. Por tanto, un derivado bromado, tal como **IA**-(1-5) en el que **Y** es 4-Br, puede convertirse en un derivado de amino mediante la conversión en el derivado de (bis-pinacolato) diboro seguido de aminación catalizada con cobre. De manera similar, el derivado de bromo puede convertirse en los éteres de arilo mediante formación de éter catalizada con metal o en derivados de amida mediante procedimientos de carbonilación/amidación catalizadas con paladio. Los derivados en los que **Y** es heteroarilo pueden prepararse mediante tratamiento de **IA**-(1-5) en el que **Y** es 4-Br con un ácido heteroarilborónico en presencia de un catalizador de paladio.

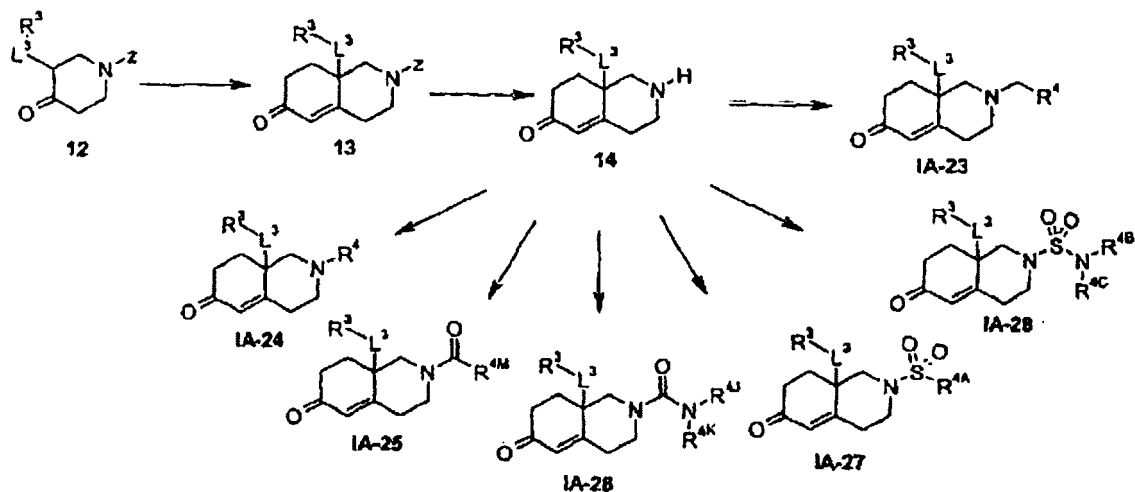
(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema XI



En el esquema XI, Y' es heteroarilo y R^{3D1} , R^{3D2} , R^{3D3} , R^{3D4} , R^{3D5} , L^4 y R^4 son según lo definido anteriormente en la discusión de la fórmula (I).

Esquema XII



ES 2 313 296 T3

Los compuestos IA-(23-28) se preparan tal como se ilustra en el esquema XII. L^3 , R^3 , R^{4B} , y R^{4C} son según lo definido en la fórmula (I) anteriormente. R^{4K} , R^{4J} y R^{4M} son según lo definido en el esquema I anteriormente.

La cetona 12 se convierte en la enona 13 mediante una reacción de anelación de Robinson que implica el tratamiento de 12 con una base (por ejemplo alcóxidos de potasio o sodio) en un disolvente de alcohol (por ejemplo metanol, etanol o terc-butanol) seguido de adición de metilvinilcetona (MVK). La reacción se lleva a cabo normalmente a 0-25°C. Esta reacción puede llevarse a cabo también con una base que contiene nitrógeno tal como pirrolidina, piperidina o morfolina en un disolvente aprótico (por ejemplo benceno, tolueno o dioxano) a temperatura de reflujo seguido de enfriamiento y adición de MVK.

La enona 13 puede prepararse en forma racémica mediante tratamiento de 12 con metilvinilcetona y base. El compuesto 13 ($L^3 = CO$, $R^3 = OMe$, $Z = Boc$) puede prepararse en forma ópticamente activa tal como se describe en Org. Lett. 6, 1171 (2004). La eliminación de grupo *N*-protector *Z* del compuesto 13 se consigue en condiciones convencionales, tal como tratamiento con un cloroformiato y posterior hidrólisis cuando *Z* es bencilo. Los cloroformiatos adecuados incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo y cloroformiato de α -cloroetilo. Cuando *Z* es un grupo tal como Boc, la desprotección se consigue mediante tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol) o con ácido trifluoroacético, y similares.

El compuesto IA-23 puede prepararse mediante alquilación de 14 con un haluro de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario o secundario. Como alternativa, IA-23 puede prepararse mediante alquilación reductora de 14 con el aldehído requerido en presencia de un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente inerte (por ejemplo 1,2-dicloroetano).

El compuesto IA-24 en el que R^4 es arilo o heteroarilo puede prepararse mediante tratamiento de 14 con un haluro de arilo, heteroarilo, o ácido borónico en presencia de un catalizador de cobre o paladio (por ejemplo, acetato de cobre (II), cloruro de paladio (II)) y una base tal como trietilamina.

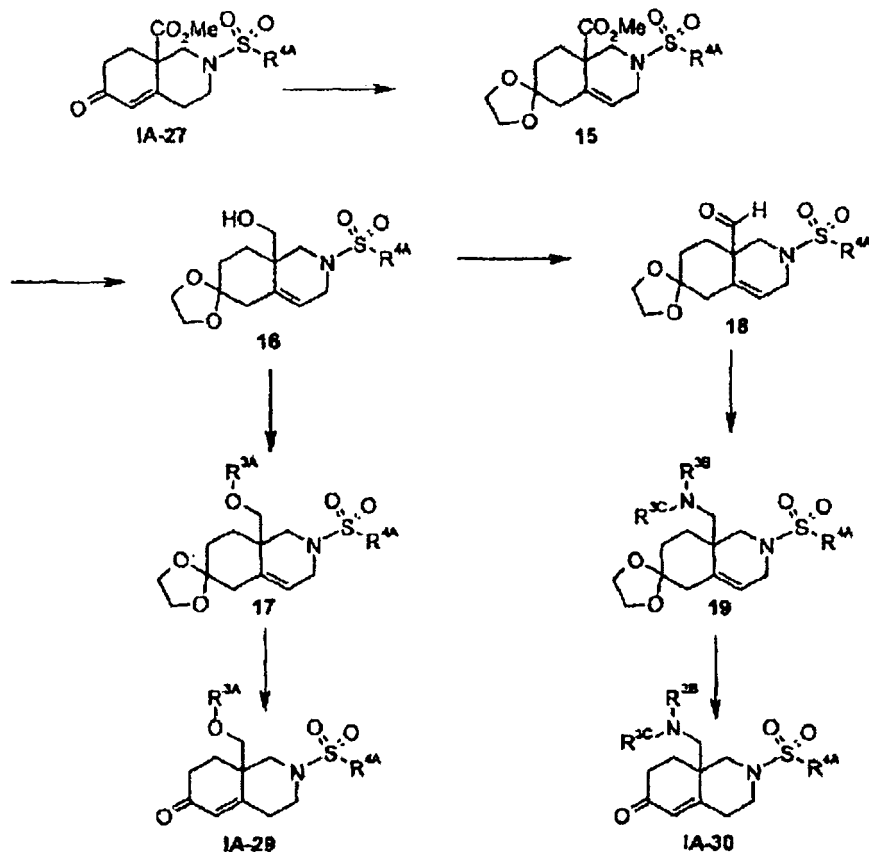
El compuesto IA-25 puede prepararse mediante acilación de 14 con un haluro de carbonilo de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente prótico o aprótico adecuado en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, trietilamina y similares. Como alternativa, IA-25 puede prepararse mediante acoplamiento de la amina 14 con el ácido carboxílico requerido en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida.

El compuesto IA-26 en el que R^{4K} es hidrógeno puede prepararse mediante tratamiento de 14 con un isocianato de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano). Cuando R^{4K} es un grupo distinto de hidrógeno, el compuesto IA-26 puede prepararse mediante tratamiento de 14 con el haluro de carbamoilo $R^{4J}R^{4K}NC(O)X$ (en el que *X* es Cl, Br, F) en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano) en presencia de una base tal como trietilamina.

El compuesto IA-27 se prepara mediante tratamiento de 14 con un haluro de sulfonilo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo primario, secundario o terciario en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano) en presencia de una base tal como trietilamina.

El compuesto IA-28 se prepara mediante tratamiento de 14 con el haluro de sulfamoilo $R^{4B}R^{4C}NSO_2X$ (en el que *X* es Cl, Br, o F) en un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano o dioxano) en presencia de una base tal como trietilamina.

Estos compuestos IA-(23-28) podían derivatizarse adicionalmente tal como se representa en el esquema XIII.



En el esquema XIII, R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{4A} es según lo definido en la fórmula (I) anteriormente. El compuesto 15 se prepara mediante tratamiento de IA-27 con etilenglicol en un disolvente aprótico (por ejemplo dimetoxietanol, benceno, cloroformo) en presencia de un ácido (tal como ácido clorhídrico o ácido p-toluensulfónico).

Los compuestos del tipo 16 se preparan a partir del éster 15 mediante reducción para dar el correspondiente alcohol mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo borohidruro de sodio) en un disolvente de alcohol (por ejemplo etanol); o con hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, y similares, en un disolvente inerte (por ejemplo tetrahydrofurano o tolueno).

Los alcoholes 16 se convierten en los derivados sustituidos 17 mediante tratamiento con una base (por ejemplo hidruro de sodio) en un disolvente aprótico (por ejemplo tetrahydrofurano, *N,N*-dimetilformamida) seguido de adición de un hidrógeno, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, haluro de heteroalquilo sustituido o no sustituido, haluro de arilo sustituido o no sustituido, o haluro de heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los compuestos del tipo IA-29 se preparan a partir de 17 mediante tratamiento con un ácido (por ejemplo ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico o ácido acético) en un disolvente polar (por ejemplo acetona, agua); o con ácido perclórico en un disolvente inerte (por ejemplo diclorometano).

Los compuestos del tipo 18 se preparan a partir de los alcoholes 16 mediante oxidación para dar el correspondiente aldehído mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo reactivos de cromo (VI) tales como clorocromato de piridinio y dicromato de piridinio) en un disolvente aprótico (por ejemplo diclorometano), o usando el procedimiento de oxidación de Swern (cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido seguido de adición de una base orgánica tal como trietilamina).

El compuesto 19 (Esquema XIII) en el que $R^{3B,C}$ son hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido se preparan mediante aminación reductora del aldehído 18 con amoníaco, una

amina secundaria, o amina terciaria. La reacción se lleva a cabo mediante tratamiento de 18 con el componente de amino y un agente reductor (por ejemplo hidrógeno, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, etanol, 1,2-dicloroetano y similares.

- 5 Los compuestos del tipo IA-30 se preparan a partir de 19 mediante tratamiento con un ácido (por ejemplo ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y ácido acético) en un disolvente polar (por ejemplo acetona, agua); o con ácido perclórico en un disolvente inerte (por ejemplo diclorometano).

10 III. Ensayos y procedimientos para modular la actividad del receptor de glucocorticoides

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden someterse a prueba para determinar sus propiedades antiglucocorticoides. Los procedimientos para someter a ensayo compuestos que pueden modular la actividad del receptor de glucocorticoides se presentan en el presente documento. Normalmente, los compuestos de la presente invención que pueden modular la actividad del receptor de glucocorticoides uniéndose de manera selectiva al RG o evitando que los
15 ligandos de RG se unan al RG. En algunas realizaciones, los compuestos muestran poco o ningún efecto citotóxico. Por tanto, los ensayos a modo de ejemplo dados a conocer en el presente documento pueden someter a prueba la capacidad de los compuestos para (1) unirse estrechamente al RG; (2) unirse de manera selectiva al RG; (3) evitar que los ligandos de RG se unan al RG; (4) modular la actividad del RG en un sistema celular; y/o (5) no mostrar efectos citotóxicos.

20 *Ensayos de unión*

- 20 En algunas realizaciones, los moduladores de RG se identifican mediante selección para moléculas que compiten con un ligando de RG, tal como dexametasona. Los expertos en la técnica reconocerán que existen varios modos de realizar ensayos de unión de competición. En algunas realizaciones, RG se incubaba previamente con un ligando de RG
25 marcado y luego se pone en contacto con un compuesto de prueba. Este tipo de ensayo de unión de competición puede denominarse también en el presente documento ensayo de desplazamiento de unión. La alteración (por ejemplo, una disminución) de la cantidad de ligando unido a RG indica que la molécula es un posible modulador de RG. Como alternativa, la unión de un compuesto de prueba a RG puede medirse directamente con un compuesto de prueba
30 marcado. Este último tipo de ensayo se llama ensayo de unión directa.

- Pueden usarse ambos ensayos de unión, directa y de competición, en una variedad de formatos diferentes. Los formatos pueden ser similares a los usados en los inmunoensayos y ensayos de unión a receptor. Para una descripción de formatos diferentes para ensayos de unión, incluyendo ensayos de unión de competición y ensayos de unión directa,
35 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), cada uno de los cuales se incorpora al presente documento por referencia.

- 40 En ensayos de unión de competición en fase sólida, por ejemplo, el compuesto de muestra puede competir con un analito marcado por sitios de unión específicos sobre un agente de unión unido a una superficie sólida. En este tipo de formato, el analito marcado puede ser un ligando de RG y el agente de unión puede ser RG unido a una fase sólida. Como alternativa, el analito marcado puede ser RG marcado y el agente de unión puede ser un ligando de RG en fase sólida. La concentración del analito marcado unido al agente de captura es inversamente proporcional a la capacidad
45 de un compuesto de prueba para competir en el ensayo de unión.

- Como alternativa, el ensayo de unión de competición puede realizarse en fase líquida, y pueden usarse cualquiera de una variedad 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 ligando unido y ligando unido en exceso o entre compuesto de prueba unido y compuesto de prueba no unido en exceso. Éstos incluyen la identificación del complejo unido mediante sedimentación en gradientes de sacarosa, electroforesis en gel o isoelectroenfoque en gel; precipitación del complejo receptor-ligando con sulfato de protamina o adsorción sobre hidroxiapatito; y la eliminación de los compuestos o ligandos no unidos mediante adsorción sobre carbón recubierto con dextrano (DCC) o unión a anticuerpo inmovilizado. Tras la separación, se determina la cantidad de ligando o compuesto de prueba
55 unido.

- Como alternativa, puede realizarse un ensayo de unión homogénea en el que no se necesita una etapa de separación. Por ejemplo, puede alterarse un marcador sobre el RG mediante la unión del RG a su ligando o compuesto de prueba. Esta alteración en el RG marcado da como resultado una disminución o un aumento en la señal emitida por el marcador,
60 de modo que la medición del marcador en el extremo del ensayo de unión permite la detección o cuantificación del RG en estado unido. Puede usarse una amplia variedad de marcadores. El componente puede marcarse mediante cualquiera de varios procedimientos. Los marcadores radioactivos incluyen aquéllos que incorporan ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C o ^{32}P . Los marcadores no radioactivos útiles incluyen aquéllos que incorporan fluoróforos, agentes quimioluminiscentes, agentes fosforescentes, agentes electroquimioluminiscentes, y similares. Los agentes fluorescentes son especialmente útiles
65 en técnicas analíticas que se usan para detectar desplazamientos en la estructura de proteína tal como anisotropía de fluorescencia y/o polarización de fluorescencia. La elección del marcador depende de la sensibilidad requerida, facilidad de conjugación con el compuesto, requisitos de estabilidad e instrumentación disponible. Para una revisión de diversos sistemas de producción señales o marcaje que pueden usarse, véase la patente estadounidense número

4.391.904, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines. El marcador puede acoplarse directa o indirectamente al componente deseado del ensayo según procedimientos bien conocidos en la técnica.

5 Para ensayos de unión de competición, la cantidad de inhibición puede determinarse usando las técnicas dadas a conocer en el presente documento. La cantidad de inhibición de la unión a ligando mediante un compuesto de prueba depende de las condiciones de ensayo y de las concentraciones de ligando, analito marcado, y compuesto de prueba que se usan. En una realización a modo de ejemplo, se dice que un compuesto puede inhibir la unión de un ligando de RG a un RG en un ensayo de unión de competición si la constante de inhibición (K_i) es inferior a 5 μ M usando las
10 condiciones de ensayo presentadas en el ejemplo 31. En otra realización a modo de ejemplo, se dice que un compuesto puede inhibir la unión de un ligando de RG a un RG en un ensayo de unión de competición si la K_i es inferior a 1 μ M usando las condiciones de ensayo presentadas en el ejemplo 31. En otra realización a modo de ejemplo, se dice que un compuesto puede inhibir la unión de un ligando de RG a un RG en un ensayo de unión de competición si la K_i es inferior a 100 nM usando las condiciones de ensayo presentadas en el ejemplo 31. En otra realización a modo de ejemplo, se dice que un compuesto puede inhibir la unión de un ligando de RG a un RG en un ensayo de unión de competición si la K_i es inferior a 100 nM usando las condiciones de ensayo presentadas en el ejemplo 31. En otra realización a modo de ejemplo, se dice que un compuesto puede inhibir la unión de un ligando de RG a un RG en un ensayo de unión de competición si la K_i es inferior a 100 pM usando las condiciones de ensayo presentadas en el ejemplo 31. En otra realización a modo de ejemplo, se dice que un compuesto puede inhibir la unión de un ligando de RG a un RG en un ensayo de unión de competición si la K_i es inferior a 10 pM usando las condiciones de ensayo presentadas en el ejemplo 31.

Pueden usarse procedimientos de selección de alto rendimiento para someter a ensayo un gran número de posibles compuestos moduladores. Tales “bibliotecas de compuestos” se seleccionan entonces en uno o más ensayos, tal como se describe en el presente documento para identificar aquellos miembros de la biblioteca (especies o subclases de productos químicos particulares) que presentan una actividad característica deseada. La preparación y selección de bibliotecas de productos químicos se conocen bien por los expertos en la técnica. Los dispositivos para la preparación de bibliotecas de productos químicos están comercialmente disponibles (véase, por ejemplo, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 30 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA).

Ensayos basados en células

Los ensayos basados en células implican células completas o fracciones celulares que contienen RG para someter a ensayo para determinar la unión o modulación de la actividad de RG mediante un compuesto de la presente descripción. Los tipos de células a modo de ejemplo que pueden usarse con los compuestos de la descripción incluyen, por ejemplo, cualquier célula de mamífero incluyendo leucocitos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, tales como células T y células B, leucemias, linfomas de Burkitt, células tumorales (incluyendo células de virus de tumor mamario de ratón), células endoteliales, fibroblastos, células cardíacas, células musculares, células tumorales de mama, carcinomas de cáncer de ovario, carcinomas de cuello uterino, glioblastomas, células de hígado, células de riñón y células neuronales, así como células fúngicas, incluyendo levadura. Las células pueden ser células primarias o células tumorales u otros tipos de líneas celulares inmortales. Por supuesto, RG puede expresarse en células que no expresan una versión endógena de RG.

En algunos casos, pueden usarse para la selección fragmentos de RG, así como fusiones de proteína. Cuando se desean moléculas que compiten por la unión con ligandos de RG, los fragmentos de RG usados son fragmentos que pueden unirse a los ligandos (por ejemplo, dexametasona). Como alternativa, puede usarse cualquier fragmento de RG que pueda usarse como una diana para identificar las moléculas que se unen a RG. Los fragmentos de RG pueden incluir cualquier fragmento de, por ejemplo, al menos 20, 30, 40, 50 aminoácidos hasta una proteína que contiene todos menos un amino ácido de RG. Normalmente, los fragmentos de unión a ligando comprenderán regiones transmembrana y/o la mayoría o todos los dominios extracelulares de RG.

En algunas realizaciones, se usa la señalización activada mediante activación de RG para identificar los moduladores de RG. La actividad de señalización de RG puede determinarse de muchos modos. Por ejemplo, pueden controlarse los acontecimientos moleculares en el sentido de 3' para determinar la actividad de señalización. Los acontecimientos en el sentido de 3' incluyen aquellas actividades o manifestaciones que se producen como resultado de la estimulación de un receptor RG. Los acontecimientos en el sentido de 3' a modo de ejemplo útiles en la evaluación funcional de la activación de la transcripción y el antagonismo en células no alteradas incluyen la regulación por incremento de varios genes dependientes del elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE) (PEPCK, tirosina amino transferasa, aromatasa). Además, pueden usarse tipos de células específicas susceptibles a la activación de RG, tal como la expresión de osteocalcina en osteoblastas que se regula por disminución por glucocorticoides; hepatocitos primarios que muestran regulación por incremento mediada por glucocorticoides de PEPCK y glucosa-6-fosfato (G-6-Pasa)). Se ha demostrado también la expresión génica mediada por GRE en líneas celulares transfectadas usando secuencias reguladas por GRE bien conocidas (por ejemplo el promotor del virus de tumor mamario de ratón (MMTV) transfectado en el sentido de 5' de un constructo de gen indicador). Los ejemplos de constructos de gen indicador útiles incluyen luciferasa (luc), fosfatasa alcalina (ALP) y cloranfenicol acetil transferasa (CAT). La evaluación funcional de la represión transcripcional puede llevarse a cabo en líneas celulares tales como monocitos o fibroblastos de piel humana. Los ensayos funcionales útiles incluyen aquéllos que miden la expresión de IL-6 estimulada por IL-1beta; la

regulación por disminución de colagenasa, ciclooxigenasa-2 y diversas quimiocinas (MCP-1, RANTES); o expresión de genes regulados por factores de transcripción NFkB o AP-1 en líneas celulares transfectadas. Un ejemplo de un ensayo basado en células que mide la transcripción génica se presenta en el ejemplo 33.

5 Normalmente, los compuestos que se someten a prueba en ensayos de células completas se someten a prueba también en un ensayo de toxicidad. Se usan ensayos de citotoxicidad para determinar la medida en la que un efecto de modulación percibido se debe a efectos celulares no de unión a RG. En una realización a modo de ejemplo, el ensayo de citotoxicidad incluye poner en contacto una célula constitutivamente activa con el compuesto de prueba. Cualquier disminución en la actividad celular indica un efecto citotóxico. Un ensayo de citotoxicidad a modo de ejemplo se presenta en el ejemplo 34.

Especificidad

15 Los compuestos de la presente invención pueden someterse a un ensayo de especificidad (en el presente documento también denominado ensayo de selectividad). Normalmente, los ensayos de especificidad incluyen someter a prueba un compuesto que se une a RG *in vitro* o en un ensayo basado en células para determinar el grado de unión a proteínas de no RG. Los ensayos de selectividad pueden realizarse *in vitro* o en sistemas basados en células, según lo descrito anteriormente. La unión a RG puede someterse a prueba frente a cualquier proteína de no RG apropiada, incluyendo anticuerpos, receptores, enzimas, y similares. En una realización a modo de ejemplo, la proteína no de unión a RG es un receptor de superficie celular o receptor nuclear. En otra realización a modo de ejemplo, la proteína de no RG es un receptor de esteroides, tal como receptor de estrógenos, receptor de progesterona, receptor de andrógenos, o receptor de mineralocorticoides. Un ensayo de especificidad a modo de ejemplo se presenta en el ejemplo 34.

Procedimientos para modular la actividad de RG

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor de glucocorticoides usando las técnicas descritas anteriormente. En una realización a modo de ejemplo, la modulación se produce a partir de poner en contacto un RG con un compuesto de la presente descripción, y detectar un cambio en la actividad de RG.

30 En una realización a modo de ejemplo, el modulador de RG es un antagonista de la actividad de RG (en el presente documento también denominado “un antagonista del receptor de glucocorticoides”). Un antagonista del receptor de glucocorticoides, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe parcial o completamente (antagoniza) la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (RG) (por ejemplo cortisol y análogo de cortisol natural o sintético) a un RG inhibiendo de ese modo cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un RG al agonista.

35 En una realización relacionada, el modulador de RG es un antagonista específico del receptor de glucocorticoides. Tal como se usa en el presente documento, un antagonista específico del receptor de glucocorticoides se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un RG a un agonista uniéndose preferiblemente al RG en lugar de al receptor de mineralocorticoides (RM). En una realización relacionada adicional, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une al RG con una constante de asociación (K_d) que es al menos 10 veces inferior que la K_d para el RM. En otra realización, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une al RG con una constante de asociación (K_d) que es al menos 100 veces inferior que la K_d para el RM. En otra realización, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une al RG con una constante de asociación (K_d) que es al menos 1000 veces inferior que la K_d para el RM.

IV- Composiciones farmacéuticas de moduladores del receptor de glucocorticoides

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula (I) proporcionado anteriormente.

55 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación por vía oral, por vía parenteral y por vía tópica. Las preparaciones por vía oral incluyen comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas para chupar, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones, etc., adecuadas para su ingestión por el paciente. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea, por vía intraduodenal, o por vía intraperitoneal. También, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica. Los moduladores de RG de esta invención pueden administrarse también por vías 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 Asma Immunol. 75:107-111, 1995). Por consiguiente, la presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), o bien una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material de encapsulado. Los detalles sobre técnicas para la formulación y administración se describen bien 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 polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente desde el 5% o el 10% hasta el 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está por tanto en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Pueden usarse comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas, y pastillas para chupar como formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración por vía oral.

Los excipientes sólidos adecuados son cargas de proteína o hidrato de carbono incluyen, pero no se limitan a azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas incluyendo arábica y tragacanto; así como proteínas tales como 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.

Los núcleos de gragea están dotados de revestimientos adecuados tales como disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener también goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de gragea para la identificación del producto o para caracterizar la cantidad de compuesto activo (es decir, la dosificación). Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden usarse también por vía oral usando, por ejemplo, cápsulas de ajuste por empuje hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un revestimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por empuje pueden contener el modulador de RG mezclado con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, el modulador de compuestos de RG puede disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizadores.

Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y se dispersa el componente activo de manera homogénea en el mismo, tal como mediante agitación. Entonces se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, de ese modo, solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de agua/polietilenglicol. Para inyección parenteral, pueden formularse en disolución preparaciones líquidas en disolución acuosa de polietilenglicol.

Pueden prepararse disoluciones acuosas adecuadas para su uso por vía oral resolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizadores y agentes espesantes adecuados según se desee. Pueden prepararse suspensiones acuosas adecuadas para su uso por vía oral 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 tragacanto y goma arábica, y agentes de dispersión o humectantes tales como un fosfátido que se produce de manera natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño 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, heptadecaetilen-oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster 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 (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o 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 la osmolaridad.

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 por vía oral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas,

estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes de solubilización, y similares.

Pueden formularse suspensiones de aceite suspendiendo un modulador de RG 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 los mismos. Las suspensiones de aceite pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación agradable por vía oral, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como ejemplo de un vehículo de aceite inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas que se producen de manera natural, tales como goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, tal como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietilensorbitano. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y agentes aromatizantes, tal como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante o un agente colorante.

Los moduladores de RG de la invención pueden administrarse por vía transdérmica, por una vía tópica, formulados como barras de aplicador, disoluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles.

Los moduladores de RG de la invención pueden administrarse también como microesferas para liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas pueden administrarse mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polim. Ed. 7:623-645, 1995; como formulaciones biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o, como microesferas para su administración por vía oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Ambas vías, transdérmica e intradérmica, proporcionan una administración constante durante semanas o meses.

Las formulaciones farmacéuticas de modulador de RG de la invención pueden proporcionarse como una sal y puede formarse con muchos ácidos, incluyendo, pero sin limitarse a ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos de lo que lo son las correspondientes formas de base libre. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1%-2%, manitol al 2%-7% a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un tampón antes de su uso.

En otra realización, las formulaciones de modulador de RG de la invención son útiles para su administración parenteral, tal como administración intravenosa (IV) o administración en una cavidad del organismo o luz de un órgano. Las formulaciones para administración comprenderán habitualmente una disolución del modulador de RG disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua y solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, pueden emplearse como disolvente o medio de suspensión de manera convencional aceites fijados estériles. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijado blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas disoluciones son estériles y generalmente están libres de materia no deseable. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes de ajuste del pH y agentes de tamponamiento, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de modulador de RG en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal y similares, de acuerdo con el modo de administración particular seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una disolución de 1,3-butanodiol.

En otra realización, las formulaciones de modulador de RG de la invención pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitosan, es decir, empleando ligandos unidos al liposoma, o unido directamente al oligonucleótido, que se unen a los receptores de proteína de membrana superficial de la célula dando como resultado la endocitosis. Usando liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para células diana, o se dirigen de otro modo preferiblemente a un órgano específico, se puede centrar la administración del modulador de RG 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).

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas, y polvos en viales o ampollas empaquetados. También, la forma de dosificación unitaria puede ser en sí una cápsula, un comprimido, una oblea o una propia pastilla para chupar, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde 0,1 mg hasta 10000 mg, más normalmente de 1,0 mg a 1000 mg, lo más normalmente de 10 mg a 500 mg, según la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

V. *Uso de compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar afecciones mediadas por receptores de glucocorticoides*

Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una afección a través de la modulación de un receptor de glucocorticoides.

Puede tratarse una variedad de estados patológicos con moduladores del receptor de glucocorticoides. Los estados patológicos a modo de ejemplo incluyen depresión mayor psicótica, deterioro cognitivo leve, psicosis, demencia, hiperglucemia, trastornos de estrés, aumento de peso inducido por antipsicóticos, delirio, deterioro cognitivo en pacientes con depresión, deterioro cognitivo en individuos con síndrome de Down, psicosis asociada con terapia de interferón-alfa, dolor crónico (por ejemplo dolor asociado con enfermedad por reflujo gastroesofágico), psicosis postparto, depresión postparto, trastornos neurológicos en bebés prematuros, cefaleas por migraña, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, Síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración (por ejemplo enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson), mejora del conocimiento, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis), dolencias relacionadas con la función suprarrenal, infección viral, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, alergias, cicatrización de heridas, comportamiento compulsivo, resistencia a múltiples fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, síndrome de estrés postraumático, fractura ósea posquirúrgica, catabolismo médico y debilidad muscular. Los procedimientos de tratamiento incluyen administrar a un paciente que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por tanto, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o una afección a través de la modulación de un RG, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción.

La cantidad de modulador de RG adecuada para tratar una enfermedad a través de la modulación del RG se define como una "dosis terapéuticamente eficaz". El programa y las cantidades eficaces de dosificación para este uso, es decir, el "régimen de dosificación", dependerá de una variedad de factores, incluyendo la fase de la enfermedad o afección, la gravedad de la enfermedad o afección, el estado general de la salud del paciente, el estado físico del paciente, la edad y similares. Para calcular el régimen de dosificación para un paciente, se considera también el modo de administración.

El régimen de dosificación considera también parámetros farmacocinéticas bien conocidos en la técnica, es decir, la tasa de absorción, biodisponibilidad, metabolismo, aclaramiento y similares (véase, por ejemplo, Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617; Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341; Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69; Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146; Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613; Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108; el último Remington's, citado anteriormente). El estado de la técnica permite al médico determinar el régimen de dosificación para cada paciente individual, el modulador de RG y la enfermedad o afección tratada.

Pueden administrarse administraciones individuales o múltiples de formulaciones de modulador de RG dependiendo de la dosificación y la frecuencia según se requiera y se tolere por el paciente. Las formulaciones deben proporcionar una cantidad suficiente de agente activo para tratar de manera eficaz el estado patológico. Por tanto, en un ejemplo, las formulaciones farmacéuticas para administración por vía oral de modulador de RG están en una cantidad diaria entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal al día. En un ejemplo alternativo, se usan dosificaciones desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 4 mg por kg de peso corporal por paciente al día. Pueden usarse dosis inferiores, particularmente cuando el fármaco se administra a un sitio anatómicamente aislado, tal como el espacio del líquido cefalorraquídeo (LCR), al contrario de la administración por vía oral, en la circulación sanguínea, en una cavidad corporal o en una luz de un órgano. Pueden usarse dosificaciones sustancialmente mayores en la administración tópica. Los procedimientos reales para preparar formulaciones de modulador de RG que pueden administrarse por vía parenteral se conocerán o serán evidentes para los expertos en la técnica y se describen en más detalle en publicaciones tales como Remington's, citado anteriormente. Véase también Nieman, En "Receptor Mediated Antisteroid Action", Agarwal, *et al.*, eds., De Gruyter, Nueva York (1987).

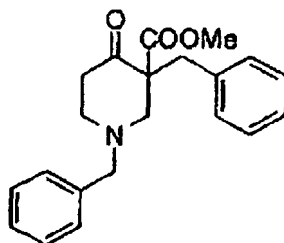
Tras haberse formulado un producto farmacéutico que comprende un modulador de RG de la descripción en un vehículo aceptable, puede colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de moduladores de RG, tal etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones referentes a la cantidad, la frecuencia y el procedimiento de administración. Un kit para el tratamiento de delirio en un ser humano puede incluir un modulador de RG y material de instrucciones enseñando las indicaciones, la dosificación y el programa de administración del modulador de RG.

Ejemplos

Los ejemplos 1 a 40 describen la síntesis de compuestos de la invención y productos intermedios de aquellos compuestos. Los ejemplos 1, 2, 4, 13, 28, 31, 32, 34 -36, 38 y 39 describen la síntesis de productos intermedios. Los ejemplos 41 a 45 se refieren a ensayos.

Ejemplo 1

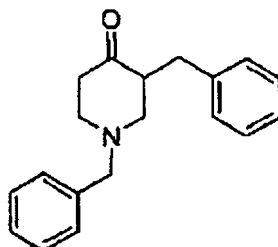
Éster metílico del ácido 1,3-dibencil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico (2: Y = H, Z = bencilo)



Se suspendió sal clorhidrato del éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico (1, Z = bencilo) (15 g, 52,9 mmoles) en DMF (150 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió en porciones hidruro de sodio (4,23 g, 105,8 mmoles) a lo largo de 1 h y se dejó que el contenido se calentara hasta temperatura ambiente y se agitara durante 1 h adicional. Se añadió bromuro de bencilo (6,3 ml, 53,0 mmoles) a lo largo de 15 min y se agitó el contenido durante 68 h adicionales a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de agua y se diluyeron los contenidos con 400 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (200 ml), bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando 20,5 g de aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía de columna de resolución rápida (de ciclohexano/CH₂Cl₂ 3:2 al 100% de CH₂Cl₂) dando 17,52 g (98%) del compuesto del título como un aceite incoloro. CL-EM: TR = 2,80 min. (M+H)⁺ 338, (M-OMe)⁺ 306.

Ejemplo 2

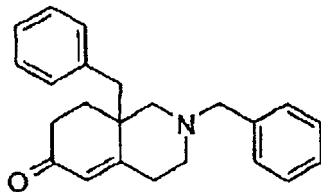
1,3-Dibencilpiperidin-4-ona (3: Y = H, Z = bencilo)



Se suspendió éster metílico del ácido 1,3-dibencil-4-oxo-piperidina-3-carboxílico, (2, Y = H, Z = bencilo) (17,52 g, 51,92 mmoles) en 150 ml de HCl 6 N:MeOH (5:1) y la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo con agitación durante 48 h. Tras el enfriamiento se basificó la mezcla hasta pH 10 con NaOH 6 N y se extrajo con 3x200 ml de diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentró proporcionando 11,60 g del compuesto del título como un aceite incoloro, 80%. CL-EM: TR = 0,38 min. (M+H)⁺ 280.

Ejemplo 3

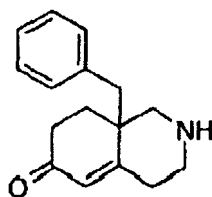
2,8a-Dibencil-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (4: Y = H, Z = bencilo)



Se añadió 1,3-dibencilpiperidin-4-ona (3, Y = H, Z = bencilo) (3,98 g, 13,96 mmoles) a una disolución de metóxido de sodio (0,83 g, 15,36 mmoles) en 80 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se enfrió el contenido hasta 0°C y se añadió metilvinilcetona (1,74 ml, 20,94 mmoles) a lo largo de 30 min. Se dejó que el contenido se calentara hasta temperatura ambiente y se agitará durante 18 h. Se añadió HCl concentrado (1,55 ml), se agitó el contenido durante 5 min adicionales y se evaporaron los disolventes proporcionando un aceite marrón que se trituró en dietiléter proporcionando el compuesto del título, 1,90 g. CL-EM: TR = 2,26 min. (M+H)⁺ 332.

Ejemplo 4

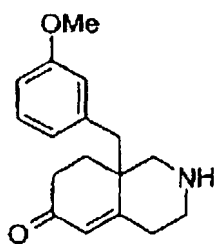
8a-Bencil-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (5: Y = H)



Se calentaron el compuesto 4 (Y = H, P = bencilo) (3,0 g (9,05 mmoles) y cloroformiato de α -cloroetilo (1,22 ml, 11,3 mmoles) en dicloroetano (50 ml) hasta reflujo bajo nitrógeno durante 18 h. Tras el enfriamiento, se concentró la mezcla a vacío. Se añadió metanol (50 ml) y se calentó el contenido hasta reflujo durante 6 h. Se eliminaron los disolventes mediante evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de resolución rápida (de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂/MeOH 9:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón pálido, 1,51 g. CL-EM: TR = 1,67 min. (M+H)⁺ 242.

Se prepararon los siguientes compuestos según los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 4:

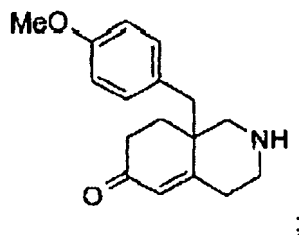
8a-(3-Metoxibencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (5; Y = 3-OMe)



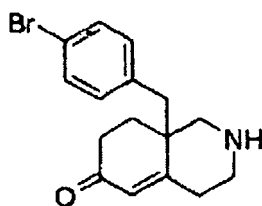
;

ES 2 313 296 T3

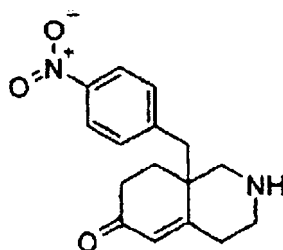
8a-(4-Metoxibencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (5; Y = 4-OMe)



8a-(4-Bromobencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (5; Y = 4-Br)

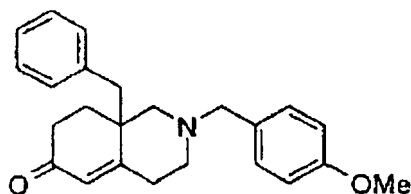


8a-(4-Nitrobencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (5; Y = 4-NO₂)



Ejemplo 5

8a-Bencil-2-(4-metoxibencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (1A-1: Y = H, R⁴ = (4-OMe)Ph)

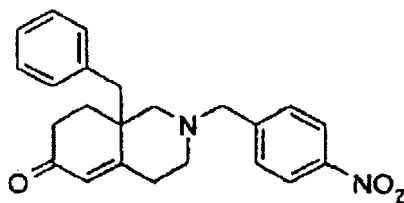


Se disolvió el compuesto 5 (Y = H) (100 mg, 0,41 mmoles) en 1 ml de THF. Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (16 mg, 0,41 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió bromuro de 4-metoxibencilo, 0,41 mmoles, 64 mg, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. Se añadió acetato

ES 2 313 296 T3

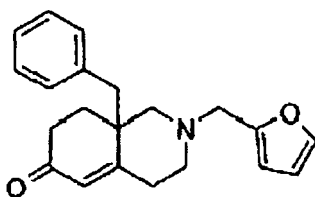
de etilo (25 ml) y se lavó la mezcla con agua, salmuera y se secó (MgSO_4). La concentración y purificación mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc del 0% al 10% en CH_2Cl_2) seguidas de trituración con dietiléter proporcionó 58 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

- 5 También se preparó mediante este procedimiento 8a-bencil-2-(4-nitrobencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-1: $Y = \text{H}$, $R^4 = (4\text{-NO}_2)\text{Ph}$)



Ejemplo 6

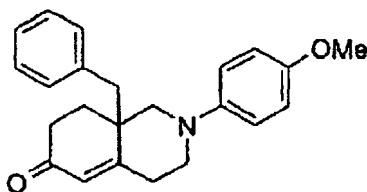
8a-Bencil-2-(furan-2-ilmetil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-1: $Y = \text{H}$, $R^4 = 2\text{-furanilo}$)



Se agitaron el compuesto 5 ($Y = \text{H}$) (87 mg, 0,36 mmoles) y furan-2-carboxaldehído (35 mg, 0,36 mmoles) en CH_2Cl_2 seco durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (106 mg, 0,50 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 90 min. La adición de NaHCO_3 saturado seguido de la extracción con CH_2Cl_2 , evaporación y purificación mediante cromatografía de columna de resolución rápida proporcionó 74 mg del compuesto del título. CL-EM: TR = 2,15 min. $(\text{M}+\text{H})^+$ 322.

Ejemplo 7

8a-Bencil-2-(4-metoxifenil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-2: $Y = \text{H}$, $R^4 = (4\text{-OMe})\text{Ph}$)

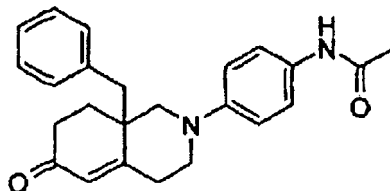


Se agitaron el compuesto 5 ($Y = \text{H}$) como la sal clorhidrato (100 mg, 0,36 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (164 mg, 1,08 mmoles) trietilamina (0,20 ml, 1,44 mmoles) y acetato de cobre (II) (130 mg, 0,72 mmoles) en CH_2Cl_2 seco durante 24 h. Se purificó el producto bruto resultante tras la evaporación del disolvente mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc del 0% al 5% en CH_2Cl_2) proporcionando 50 mg del compuesto del título. CL-EM: TR = 4,06 min. $(\text{M}+\text{H})^+$ 348.

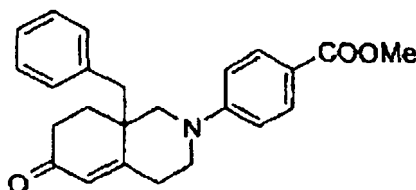
ES 2 313 296 T3

También se prepararon mediante este procedimiento:

N-[3-(8a-Bencil-6-oxo-3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-isoquinolin-2-il)fenil]acetamida, (IA-2: Y = H, R⁴ = (4-NHCO-Me) Ph. CL-EM: TR = 3,34 min. (M+H)⁺ 375

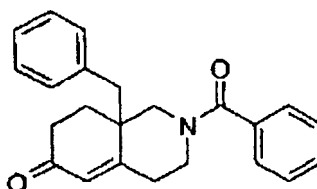


éster metílico del ácido 4-(8a-bencil-6-oxo-3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-isoquinolin-2-il)benzoico, (IA-2: Y = H, R⁴ = (4-CO₂Me)Ph. CL-EM: TR = 3,87 min. (M+H)⁺ 376.



Ejemplo 8

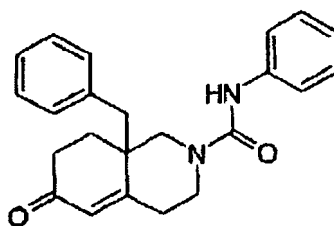
-Benzoil-8a-bencil-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-3: Y = H, R^{4M} = Ph)



Se disolvió el compuesto 5 (Y = H) (81 mg, 0,34 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) y se añadió cloruro de benzoílo (43 μl, 0,37 mmoles) seguido de diisopropiletilamina (70 μl, 0,40 mmoles). Se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró proporcionando un aceite rojo que se purificó mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc del 0% al 10% en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido ceroso. CL-EM: TR = 3,25 min. (M+H)⁺ 346.

Ejemplo 9

Fenilamida del ácido 8a-bencil-6-oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (IA-4: Y = H, R^{4J} = Ph, R^{4K} = H)



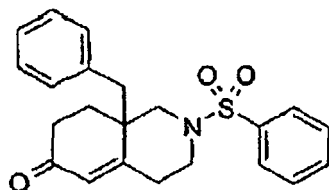
Se disolvió el compuesto 5 (Y = H) (96 mg, 0,398 mmoles) en CH₂Cl₂ bajo nitrógeno y se añadió isocianato de fenilo (52 μl, 0,477 mmoles) y se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de

ES 2 313 296 T3

resolución rápida (EtOAc del 0% al 15% en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título como un sólido vidrioso amarillo, 71 mg. CL-EM: TR = 3,31 min. (M+H)⁺ 361.

5 Ejemplo 10

2-Bencenosulfonil-8a-bencil-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = H, R^{4A} = Ph)

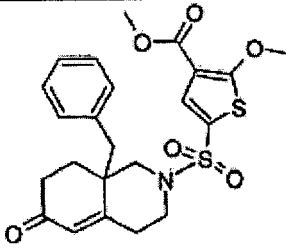
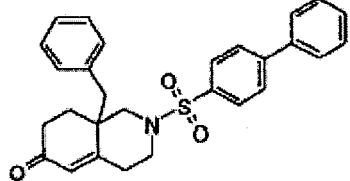
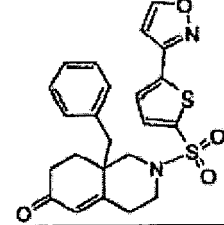
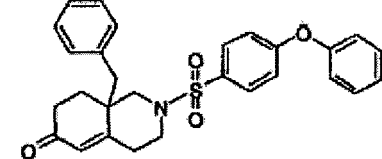
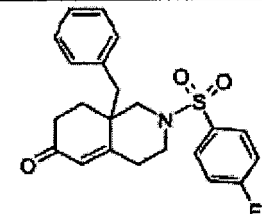
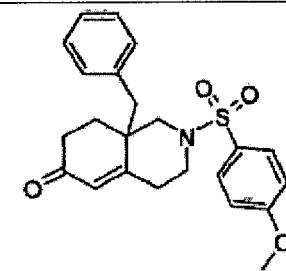
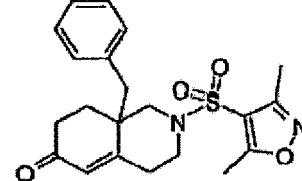


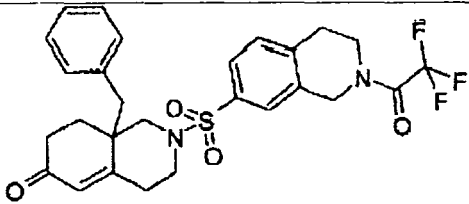
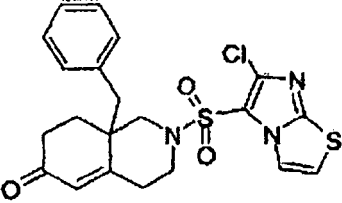
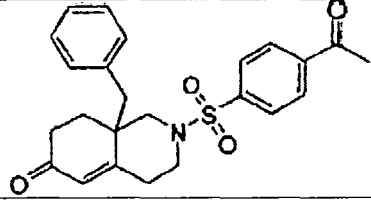
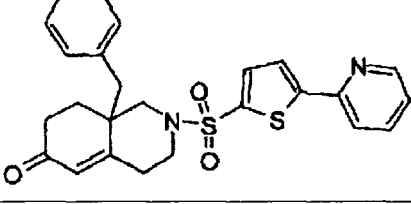
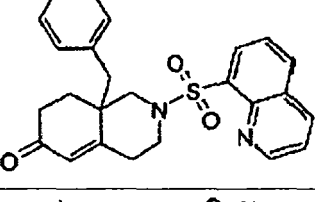
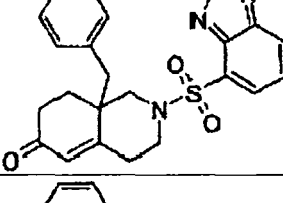
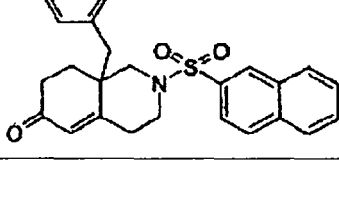
Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (90,0 μ moles) a una disolución agitada del compuesto 5 (Y = H) (25,0 mg, 90,0 μ moles), trietilamina (25,0 μ l, 180 μ moles) en 1,2-dicloroetano (3 ml). Luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió resina PS-Trisamina (33,0 mg, carga = 4,11 mmoles/g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h adicionales. Se filtró la mezcla y se purificó el filtrado mediante cromatografía de resolución rápida (CH₂Cl₂ EtOAc del 100% al 5% en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título 1 como un aceite amarillo, que se solidificó dejándolo estar. CL-EM: TR = 3,68 min (M+H)⁺ 382.

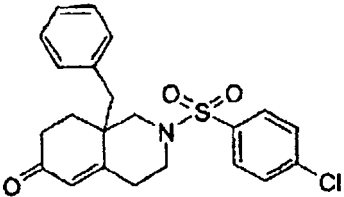
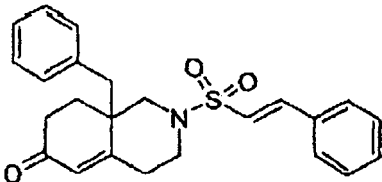
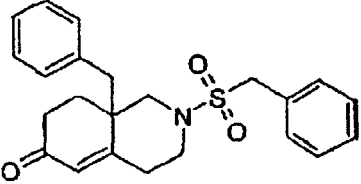
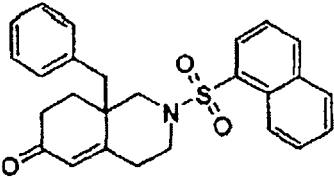
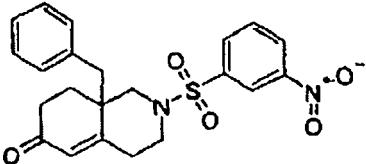
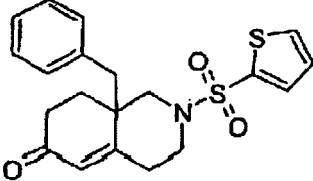
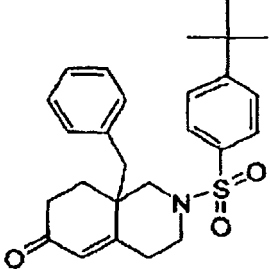
Se prepararon los compuestos de tabla 1 de manera similar.

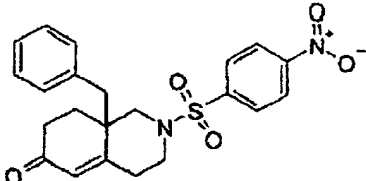
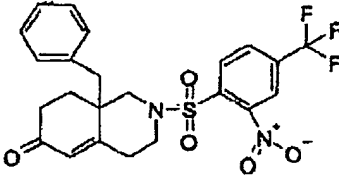
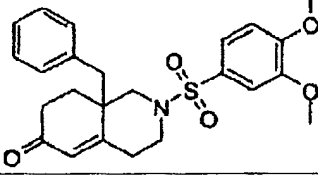
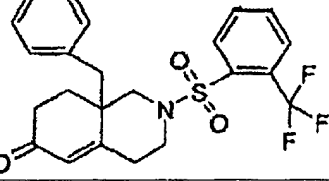
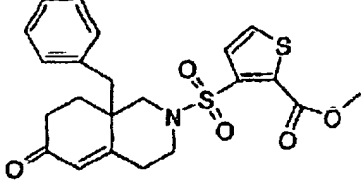
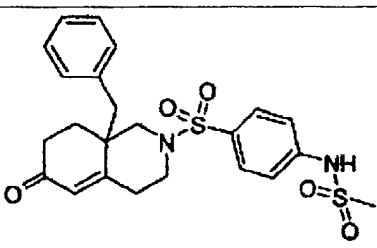
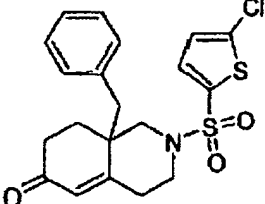
TABLA 1

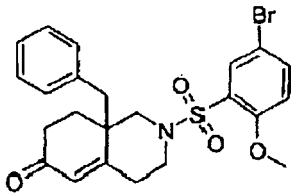
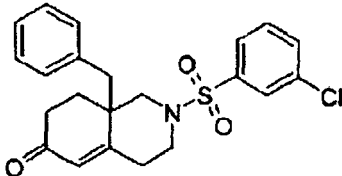
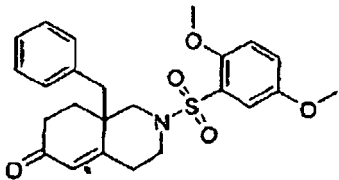
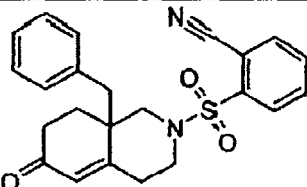
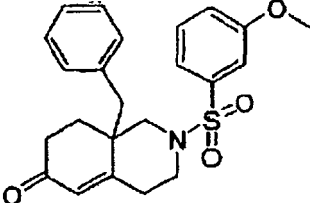
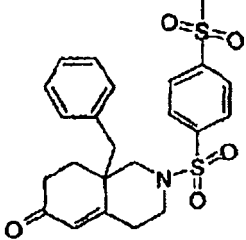
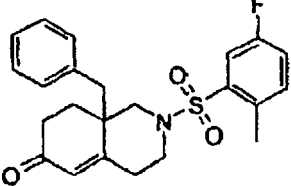
Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
2		460
3		439
4		475
5		475

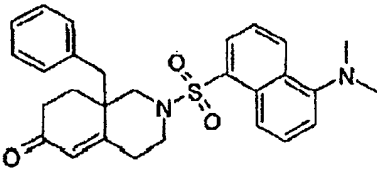
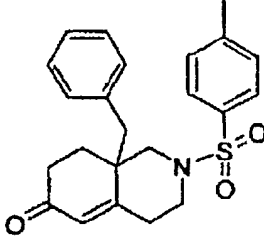
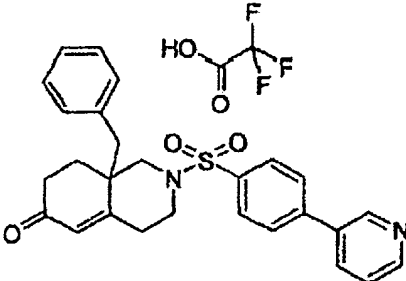
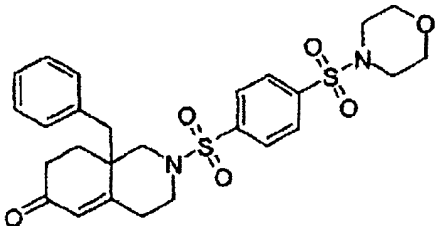
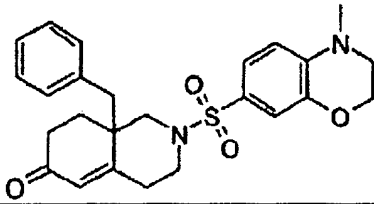
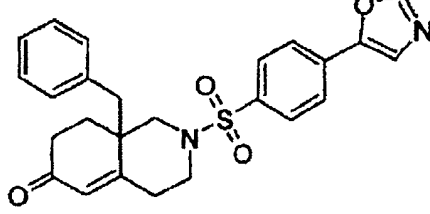
Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
6		476
7		458
8		455
9		474
10		400
11		412
12		401

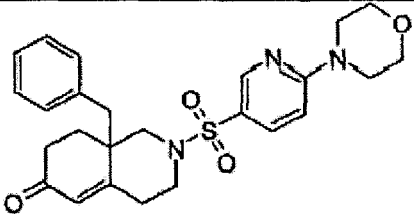
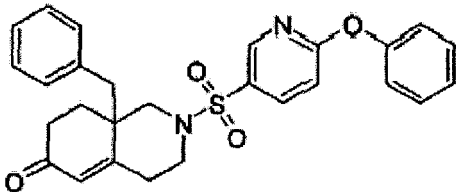
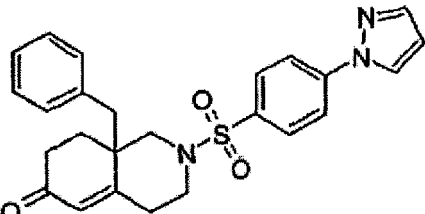
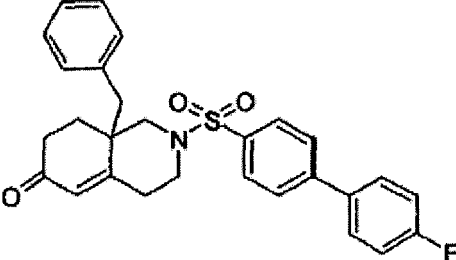
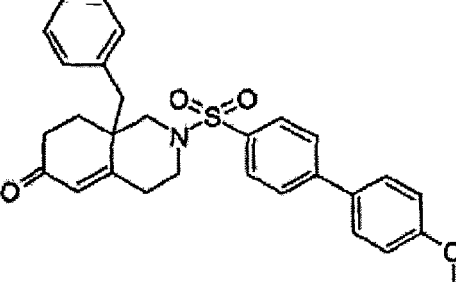
Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
13		533
14		463
15		424
16		465
17		433
18		424
19		432

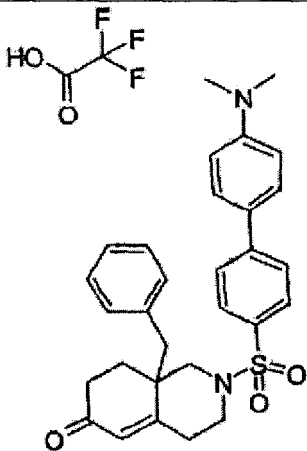
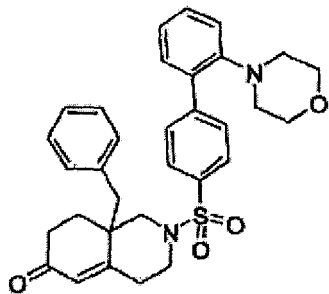
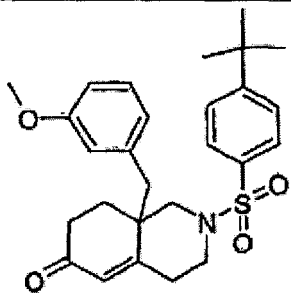
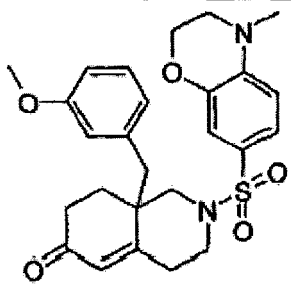
Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
20		416
21		408
22		396
23		432
24		427
25		388
26		438

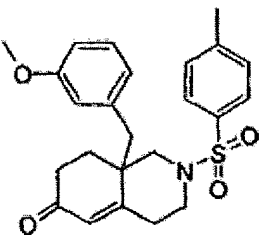
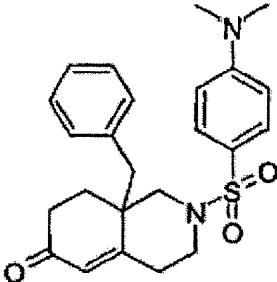
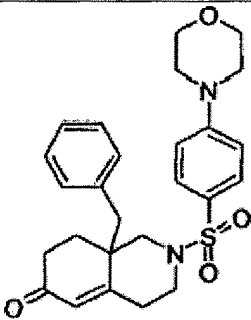
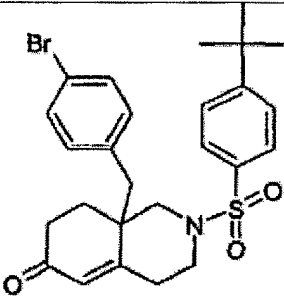
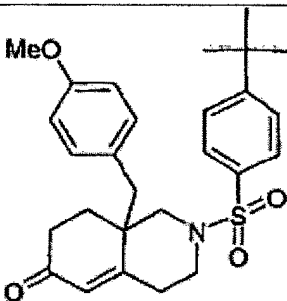
Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
27		427
28		495
29		442
30		450
31		446
32		475
33		423

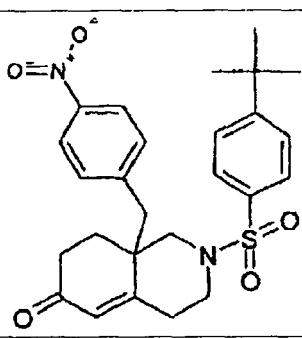
Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
34		491
35		417
36		442
37		407
38		412
39		460
40		414

Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
41		475
42		396
43		573
44		531
45		453
46		449

Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
47		468
48		475
49		448
50		476
51		488

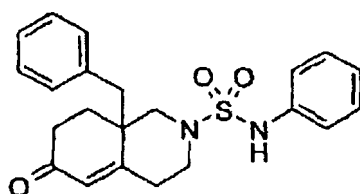
Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
52		615
53		543
54		468
55		483

Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
56		426
57		425
58		467
59		516
60		468

Número	Compuesto	Masa encontrada (M+H) ⁺
61		483

Ejemplo 11

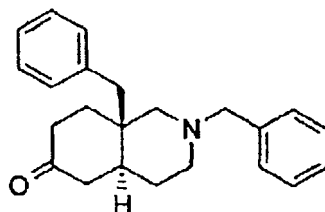
Fenilamina del ácido 8a-bencil-6-oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico (IA-6: Y = H, R^{4B} = Ph, R^{4C} = H)



Se combinaron sal de sodio del ácido fenilsulfámico (1,0 g), preparado mediante el procedimiento de Audriet L.F *et al*, J. Org. Chem.1944, 9, 89-101, y PCl₅, 1,16 g en ausencia de disolvente. Una vez que disminuyó la exoterma se calentó el contenido durante 16 h adicionales a 70°C. Se añadió benzotrifluoruro (5 ml) y se calentó el contenido durante 2 h adicionales, se enfrió, se filtró y se concentró proporcionando 182 mg de cloruro de fenilsulfamoilo. Se disolvió el compuesto 5 (Y = H) como su sal clorhidrato (20 mg, 0,085 mmoles) en 1 ml de CH₂Cl₂ seco, y se añadió en porciones cloruro de fenilsulfamoilo (34 mg) en 0,5 ml de CH₂Cl₂ seguido de trietilamina (50 µl, 36 mg) en 0,5 ml de CH₂Cl₂. Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h se extinguió la reacción con NaHCO₃ saturado, se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó y se purificó mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc al 2% en CH₂Cl₂) proporcionando 20 mg del compuesto del título. CL-EM TR = 3,56 min. (M-H)⁻ 395.

Ejemplo 12

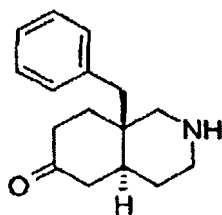
2,8aβ-Dibencil-1,3,4,4aα,5,7,8,8a-octahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IB-1: Y = H, R⁴ = Ph)



Se añadió metal litio (150 mg) a un matraz cargado con 75 ml de amoníaco líquido. Se añadió 2,8a-dibencil-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (4, R = H) (2,0 g) y se agitó el contenido a -78°C durante 20 min. Se añadió 150 mg adicionales de litio metal y se continuó la agitación durante 15 min adicionales. Se añadió cloruro de amonio sólido hasta que se descargó el color azul. Se calentó el contenido hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con cloruro de amonio saturado, se secó y se concentró proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc al 10% en CH₂Cl₂) proporcionando 0,60 g del compuesto del título. CL-EM: TR = 2,15 min. (M+H)⁺ 334.

Ejemplo 13

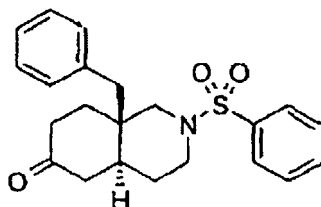
8aβ-Bencil-1,3,4,4aα,5,7,8,8a-octahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IB-1: Y = H, R⁴ = H)



Se suspendieron el compuesto IB-1 (Y = H, R⁴ = Ph) (1,14 g, 3,42 mmoles) e hidróxido de paladio (0,35 g, 0,342 mmoles) en 40 ml de ácido acético y se hidrogenó a presión atmosférica durante 21 h. Se filtró la mezcla de reacción, se concentró y se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con HCl 1 M en dietiléter proporcionando el compuesto del título como su sal clorhidrato, un sólido beige, 0,96 g. CL-EM TR = 1,67 min. (M+H)⁺ 244.

Ejemplo 14

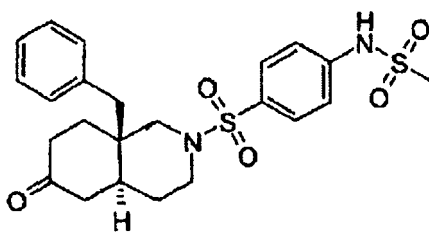
2-Bencenosulfonil-8aβ-bencil-1,3,4,4aα,5,7,8,8a-octahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IB-5: Y = H, R^{4A} = Ph)



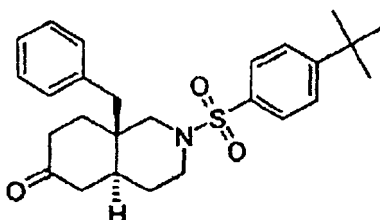
Se agitaron 8aβ-bencil-1,3,4,4aα,5,7,8,8a-octahidroisoquinolin-6-ona (IB-1: Y = H, R⁴ = H) (84 mg, 0,348 mmoles) y cloruro de bencenosulfonilo (49 μl, 0,383 mmoles) en CH₂Cl₂ y se añadió diisopropiletilamina (73 μl). Se agitó el contenido durante 18 h, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc al 10% en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título, como un sólido amarillo pálido ceroso (83 mg). CL-EM: TR = 3,24 min. (M+H)⁺ 384.

Se prepararon los compuestos a continuación de manera similar:

N-[4-(8aβ-Bencil-6-oxo-3,4,4aα,5,6,7,8,8a-octahidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil)fenil]metanosulfonamida, compuesto (IB-5: Y = H, R^{4A} = (4-NHSO₂Me)Ph)

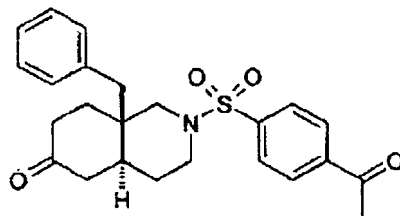


8aβ-Bencil-2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-1,3,4,4aα,5,7,8,8a-octahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IB-5: Y = H, R^{4A} = (4-*t*-butil)Ph)



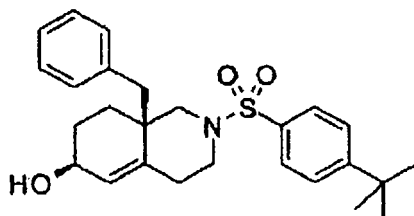
ES 2 313 296 T3

y 2-(4-Acetilbencenosulfonil)-8aβ-bencil-1,3,4,4aα,5,7,8,8a-octahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IB-5: Y = H, R^{4A} = (4-COMe)Ph)



Ejemplo 15

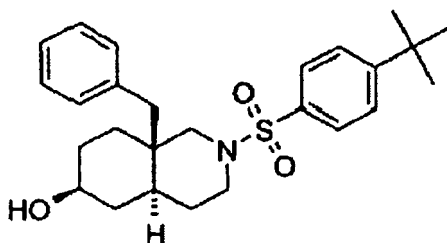
8aβ-Bencil-2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidroiso quinolin-6β-ol (IA-7: Y = H, L⁴ = Soy, R⁴ = (4-terc-butil)Ph)



Se disolvió el compuesto IA-5 (Y = H, R⁴ = (4-terc-butil)Ph) (69 mg, 0,158 mmoles) en etanol (4 ml) y se añadió borohidruro de sodio (24 mg, 0,632 mmoles) en una porción. Se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 20 h, se diluyó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc del 0% al 5% en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (18 mg). CL-EM: TR = 4,21 min. (M+H)⁺ 440.

Ejemplo 16

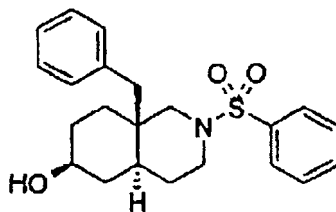
8aβ-Bencil-2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4aα,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6β-ol (IB-7: Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = (4-terc-butil)Ph)



Se disolvió el compuesto IB-5 (Y = H, R⁴ = (4-t-butil)Ph) (40 mg, 0,104 mmoles) en etanol (2 ml). Se añadió borohidruro de sodio (16 mg, 0,417 mmoles) y se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluyó el contenido con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron las fases orgánicas con agua, salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna de resolución rápida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (24 mg). CL-EM: TR = 3,48 min. No se detectó (M+H). RMN 400 MHz, CDCl₃ δ7,75, 7,60, 7,52, 7,45, 7,33, 7,22, 3,92, 3,70, 3,60, 3,10, 2,68, 2,16, 1,40-1,95, 1,50, 1,381,18,0,68.

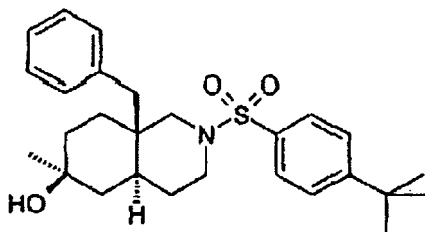
ES 2 313 296 T3

De una manera similar al compuesto IB-5 ($Y = H$, $R^{4A} = Ph$) se preparó: 8a β -Bencil-2-(bencenosulfonil)-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6 β -ol (IB-7: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = Ph$)



Ejemplo 17

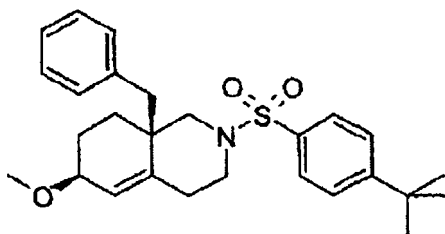
8a-Bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-6 α -metil-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6 β -ol (IB-9: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^2 = Me$, $R^4 = (4\text{-}t\text{-butil})Ph$)



Se disolvió el compuesto IB-5 ($Y = H$, $R^4 = (4\text{-}t\text{-butil})Ph$) (20 mg, 45,6 μ moles) en 1 ml de THF bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (23 μ l de una disolución de THF 3 M, 68 μ moles) y se agitó el contenido a 0°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 0,5 h adicionales. Se añadió disolución de cloruro de amonio saturado y se extrajo el contenido con CH_2Cl_2 , se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de resolución rápida (EtOAc al 5% en CH_2Cl_2) proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (12 mg). CL-EM: TR = 4,28 min. $(M+H)^+$ 456.

Ejemplo 18

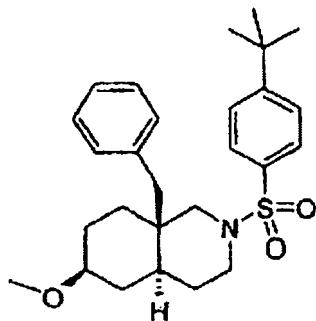
8a β -Bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-6 β -metoxi-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidroiso quinolina (IA-11: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^{11} = Me$, $R^4 = (4\text{-}t\text{-butil})Ph$)



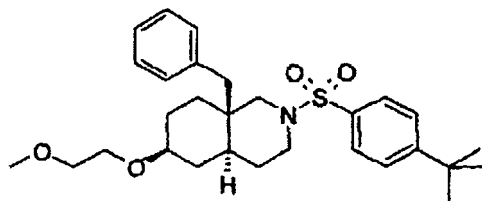
Se disolvió el compuesto IA-7 ($Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4\text{-}t\text{-butil})Ph$) (14 mg, 0,032 μ moles) en 1 ml de THF bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 7 mg, 0,175 μ moles), seguido de yoduro de metilo (10 ml, 0,155 μ moles). Se calentó la suspensión hasta 75°C durante 20 h, luego se enfrió y se extinguió con agua y se extrajo con dietiléter. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró proporcionando un vidrio amarillo que se purificó mediante cromatografía en sílice (EtOAc del 0% al 10% en CH_2Cl_2) proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco. CL-EM: TR = 4,82 min. $(M+H)^+$ 454.

ES 2 313 296 T3

De manera similar al IB-7 ($Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$) se preparó 8a β -Bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-6 β -metoxi-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina (IB-11: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{11} = Me$), CL-EM: TR = 4,79 min. $(M+H)^+$ 456.

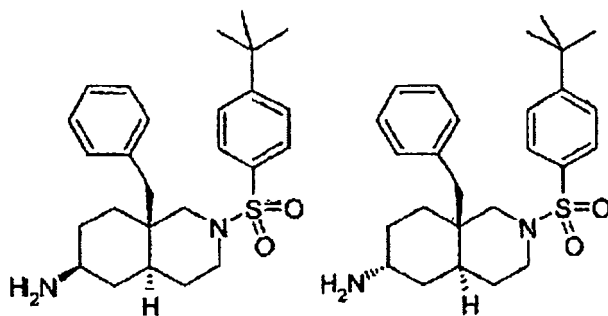


Se preparó de manera similar 8a β -bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-6 β -(2-metoxietoxi)-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina (IB-11: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{11} = (CH_2)_2OMe$). CL-EM: TR = 4,68 min. $(M+H)^+$ 500.



Ejemplo 19

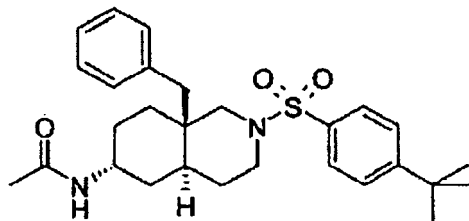
8a β -Bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6 β -ilamina (IB-13: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{2E} = H$) y 8a β -bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6 α -ilamina (IB-14: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{2E} = H$)



Se suspendió el compuesto IB-5 ($Y = H$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$) (40 mg, 0,091 mmoles) en metanol 7 ml) con agitación. Se añadió acetato de amonio (84 mg, 1,09 mmoles) seguido de cianoborohidruro de sodio (11,5 mg, 0,18 mmoles) y se agitó el contenido durante 20 h. Se acidificó la disolución hasta pH 2 con HCl 1 N, luego se hizo básica con carbonato de potasio sólido, se diluyó con agua y se extrajo con $CHCl_3$. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró proporcionando un vidrio incoloro. La purificación sobre sílice (MeOH al 5-10%, CH_2Cl_2) proporcionó la amina IB-14 (6 mg) como un sólido blanco. CL-EM: TR = 2,80 min. $(M+H)^+$ 441, y amina IB-14 (16 mg) como un sólido blanco. CL-EM: TR = 2,81 min. $(M+H)^+$ 441.

Ejemplo 20

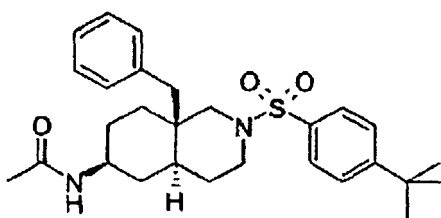
N-[8 α β -Bencil-2-(4-*tert*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -decahidroisoquinolin-6 α -il]-acetamida (IB-14: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{2E} = \text{acetilo}$)



Se disolvió el compuesto IB-14 ($Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{2E} = H$) (7 mg, 0,016 mmoles) en piridina (1 ml). Se añadió anhídrido acético (15 μ l, 0,154 mmoles) y se agitaron las disoluciones a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó el residuo y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%, CH_2Cl_2) proporcionando el compuesto del título (3,9 mg) como un sólido blanco. CL-EM: TR = 4,07 min. $(M+H)^+$ 483.

Ejemplo 21

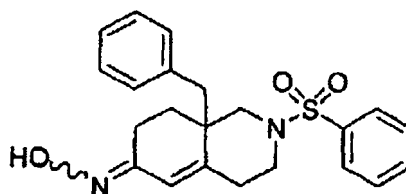
N-[8 α β -Bencil-2-(4-*tert*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -decahidroisoquinolin-6 β -il]-acetamida (IB-13: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{2E} = \text{acetilo}$)



De manera similar a partir del 8a se preparó el compuesto IB-13 ($Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$, $R^{2E} = H$). CL-EM: TR = 4,05 min $(M+H)^+$ 483.

Ejemplo 22

2-Bencenosulfonil-8 α -bencil-1,3,4,7,8,8 α -hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona oxima (IA-17: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = Ph$, $R^{2A} = H$)

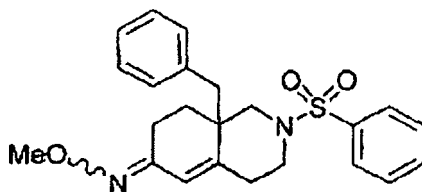


Se suspendió el compuesto IA-5 ($Y = H$, $R^4 = Ph$) (35 mg, 0,09 mmoles) en etanol (1 ml). Al mismo se le añadió sulfato de hidroxilamina (0,12 mmoles en 250 μ l de agua) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a vacío y se trituró el residuo con agua. Se filtró el precipitado y se secó proporcionando el compuesto del título como un mezcla 3:1 de isómeros E/Z de oxima. CL-EM: TR = 3,58 y 3,62 min. $(M+H)^+$ 397; $(M+CH_3CN+H)^+$ 438.

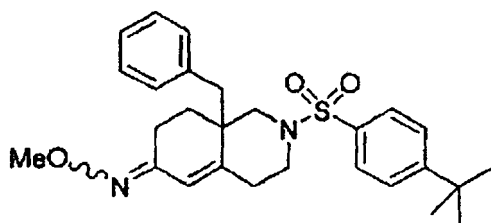
ES 2 313 296 T3

Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar:

2-Bencenosulfonil-8a-bencil-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona O-metil-oxima, compuesto IA-17 (Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = Ph, R^{2A} = Me):

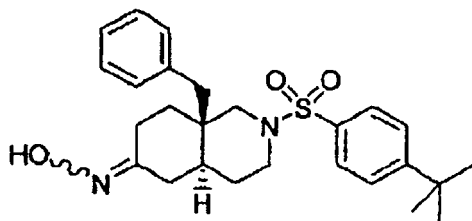


8a-Bencil-2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolina-6-ona O-metil-oxima, compuesto IA-17 (Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = (4-*t*-butil)Ph, R^{2A} = Me)



Ejemplo 23

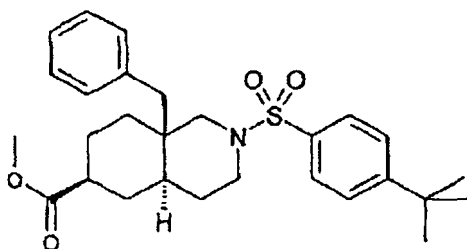
8aβ-Bencil-2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-1,3,4,4aα,5,7,8,8a-octahidro-2H-isoquinolin-6-ona oxima IB-17 (Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = (4-*t*-butil)Ph, R^{2A} = H)



Se suspendió el compuesto IB (Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = (4-*t*-butil)Ph) (41,6 mg, 0,095 mmoles) en 1 ml de etanol. Se añadió sulfato de hidroxilamina (17 mg, 0,104 mmoles) y acetato de sodio (8,5 mg, 0,104 mmoles) en 250 μl de agua y se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminaron los disolventes y se repartió el residuo entre agua y CH₂Cl₂ y se agitó vigorosamente durante 1 h. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró proporcionando el compuesto del título como una mezcla de isómeros E/Z de oxima como un sólido blanco (41 mg). CL-EM: TR = 4,14 min. (M+H)⁺ 455, (M+MeCN+H)⁺ 496.

Ejemplo 24

Éster metílico del ácido 8aβ-bencil-2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4aα,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolina-6β-carboxílico (8: Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = (4-*t*-butil)Ph)

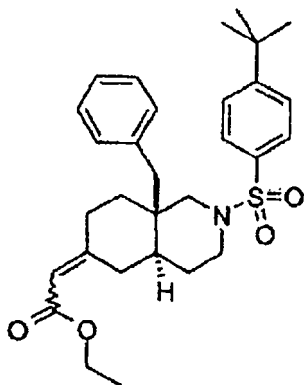


ES 2 313 296 T3

Se disolvió 2-trimetilsilil-1,3-ditiano (92 μ l, 0,483 mmoles) en THF (1 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió *N*-Butil-litio (0,19 ml de 2,5 M en hexanos, 0,48 mmoles) y se agitó la disolución a 0°C durante diez min adicionales. Se enfrió la disolución hasta -78°C y se añadió gota a gota el compuesto IB ($Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$) (100 mg, 0,23 mmoles) en THF (1,5 ml). Se agitó la disolución a -78°C durante adicional 20 min. Se añadió salmuera (1 ml) y se permitió calentar el contenido hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó el extracto y se concentró proporcionando un producto bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 8a β -bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-6-[1,3]ditian-2-ilideno-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina (7: $Y = H$, $X = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$) como un sólido blanco (115 mg). Este producto intermedio se disolvió en metanol (8 ml) y ácido perclórico (65 ml, 1,08 mmoles), y se añadieron cloruro de mercurio (II) (229 mg, 0,85 mmoles). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 90 h. Se diluyó el contenido con CH_2Cl_2 y se filtró a través de auxiliar de filtro HyFlo. Se lavó la fase de CH_2Cl_2 con disolución de Na_2SO_3 saturado, se secó y se concentró proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título, como un vidrio incoloro (79 mg). CL-EM: TR = 4,78 min. (M+H)⁺ 484.

Ejemplo 25

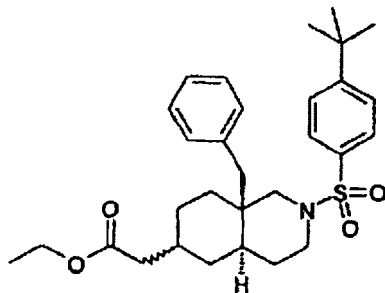
Éster etílico del ácido *E* & *Z*-[8a β -bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-1,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-octahidro-2*H*-octahidroisoquinolin-6-ilideno]-acético (10: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$)



Se suspendió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 6,6 mg, 0,164 mmoles) en THF seco (1 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota trietilfosfonoacetato (27 ml, 0,137 mmoles) y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min. Se añadió el compuesto IB ($Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$) (50 mg, 0,114 mmoles) en THF (0,7 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se repartió el contenido de la reacción entre salmuera y dietiléter, y se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó proporcionando una mezcla de isómeros geométricos *E* y *Z* como un sólido blanco (60 mg). Se purificaron los mismos mediante cromatografía de columna de resolución rápida (CH_2Cl_2): CL-EM: TR = 5,04 min. (M+H)⁺ 510 (isómero *Z*); TR = 5,00 min. (M+H)⁺ 510 (isómero *E*).

Ejemplo 26

Éster etílico del ácido [8a β -Bencil-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolin-6-il] acético (11: $Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$)

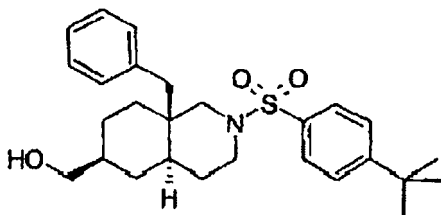


Se disolvió el compuesto 10 ($Y = H$, $L^4 = SO_2$, $R^4 = (4-t\text{-butil})Ph$) (34 mg, 0,067 mmoles) en acetato de etilo (1,5 ml) y se añadió óxido de platino (IV) (4,5 mg). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de 1 atmósfera

(101,3 kPa)) durante 22 h y luego se filtró a través de una almohadilla de auxiliar de filtro HyFlo y se concentró proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (ciclohexano/dietiléter 3:1) proporcionando el compuesto del título como un mezcla de epímeros (6 mg de un sólido blanco). CL-EM: TR = 4,99 min. (M+H)⁺ 512.

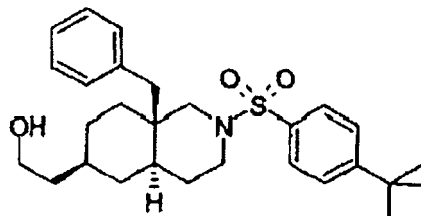
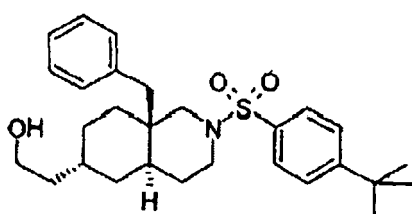
Ejemplo 27

[8αβ-Bencil-2-(4-*tert*-butil-bencenosulfonil)-1,2,3,4,4α,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6-il] metanol (IB-19a: Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = (4-*t*-butil)Ph)



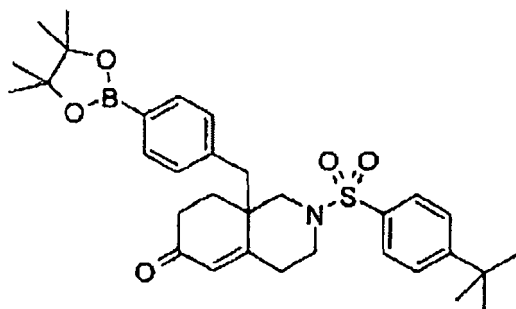
Se disolvió éster metílico del ácido 8αβ-Bencil-2-(4-*tert*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4α,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-6β-carboxílico (8) (14 mg, 0,029 mmoles) en THF (0,5 ml) bajo nitrógeno. Se añadió LiAlH₄ (11 mg, 0,29 mmoles) y se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadieron 2 gotas de agua y 2 gotas de NaOH 1 N y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió MgSO₄ y se filtró el contenido y se concentró el filtrado proporcionando un vidrio incoloro. La purificación mediante cromatografía de columna de resolución rápida proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (12 mg). CL-EM: TR = 4,36 min. (M+H)⁺ 456.

De manera similar a partir del éster etílico del ácido [8αβ-Bencil-2-(4-*tert*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4α,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6-il]acético (11) se prepararon 2-[8αβ-Bencil-2-(4-*tert*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4α,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6α-il]-etanol (IB-22, Y = H, L⁴ = SO₂, R⁴ = (4-*t*-butil)Ph, R^{2D3} = H) y 2-[8αβ-Bencil-2-(4-*tert*-butilbencenosulfonil)-1,2,3,4,4α,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-6β-il]-etanol (IB-22, Y = H, X = SO₂, R⁴ = (4-*t*-butil)Ph, R^{2D3} = H).



Ejemplo 28

2-(4-*tert*-Butilbencenosulfonil)-8a-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-(B(OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), R⁴ = (4-*t*-butil)Ph)

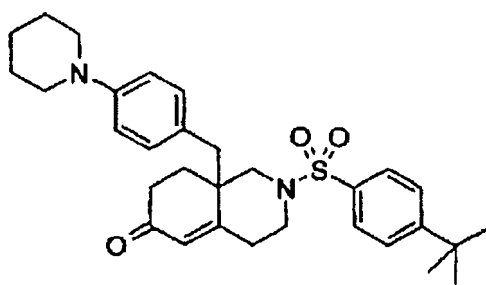


ES 2 313 296 T3

Se calentaron 8a-(4-bromobencil)-2-(4-*t*-butilbencenosulfonil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-Br, R⁴ = 4-(*tert*-butil)Ph) (0,50 g, 0,97 mmoles), (bispinacolato)diboro (0,27 g, 1,07 mmoles), PdCl₂(dppf) (35,4 mg, 5% en moles), NaOAc (0,238 g, 2,90 mmoles) y DMF (2 ml) en un reactor de microondas a 140°C durante 10 min. Se eliminó el DMF a vacío y se añadió acetato de etilo (50 ml) al residuo que se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida (0-20% EtOAc en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro CL-EM: TR = 4,77 min. (M+H)⁺ 564.

Ejemplo 29

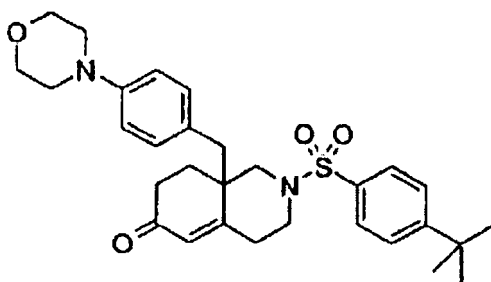
2-(4-*tert*-Butilbencenosulfonil)-8a-(4-piperidin-1-ilbencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-piperidin-1-ilo, R⁴ = 4-(*t*-butil)Ph)



Se agitaron 2-(4-*t*-butilbencenosulfonil)-8a-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-(B(OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O)) (50 mg, 0,089 mmoles), piperidina (11 mg, 13,2 µl, 0,14 mmoles), Cu(OAc)₂ (8 mg, 0,044 mmoles), piridina (7,2 ml, 0,089 mmoles) y CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente durante 48 h. Se cargó el contenido de la reacción directamente sobre un cartucho de sílice pequeño y se eluyó con EtOAc al 10% en CH₂Cl₂ proporcionando un aceite incoloro (14 mg) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionando el compuesto del título como un vidrio incoloro (4 mg) CL-EM: TR = 3,14 min. (M+H)⁺ 521.

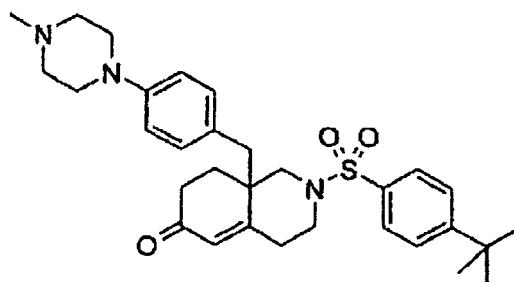
Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar a partir de 2-(4-*t*-Butilbencenosulfonil)-8a-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-(B(OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O)) (CH₃)₂O)):

2-(4-*t*-Butilbencenosulfonil)-8a-(4-morfolin-4-ilbencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-morfolin-4-ilo, R⁴ = 4-(*t*-butil)Ph)



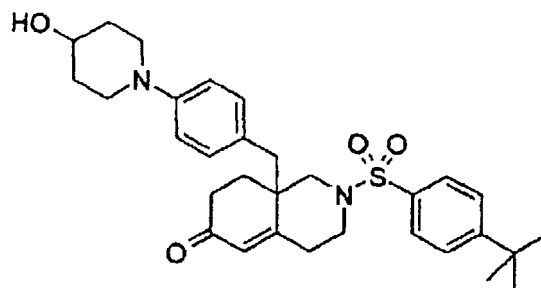
ES 2 313 296 T3

2-(4-*t*-Butilbencenosulfonil)-8a-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona
(IA-5: Y = 4-(4-metilpiperazin-1-ilo), R⁴ = 4-(*t*-butil)Ph)



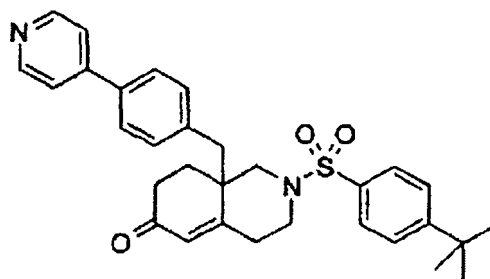
y

2-(4-*t*-Butilbencenosulfonil)-8a-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)bencil]-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona
(IA-5: Y = 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilo), R⁴ = 4-(*t*-butil)Ph)



Ejemplo 30

2-(4-*t*-Butilbencenosulfonil)-8a-(4-piridin-4-ilbencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-(4-piridin-4-ilo), R⁴ = 4-(*t*-butil)Ph)

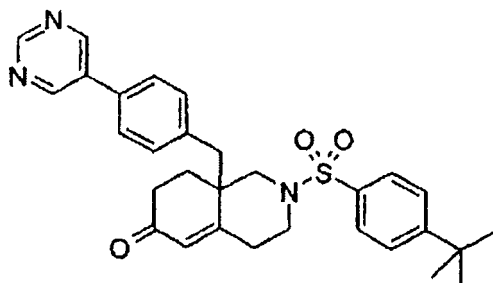


Se combinaron 8a-(4-bromobencil)-2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-Br, R⁴ = 4-(*t*-butil)Ph) (50 mg, 0,097 mmoles), ácido piridin-4-borónico (17,8 mg, 0,145 mmoles), Cs₂CO₃ (0,2 ml de una disolución ac. 2 M), PdCl₂(dppf) (7,3 mg, 10% en moles) y DMF (0,5 ml) y se calentaron hasta 140°C en un reactor de microondas durante 10 min. Tras el enfriamiento, se añadió CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavaron las fases orgánicas con NaOH 1 M, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 0-50% en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja (26 mg). CL-EM: TR = 3,03 min. (M+H)⁺ 515.

ES 2 313 296 T3

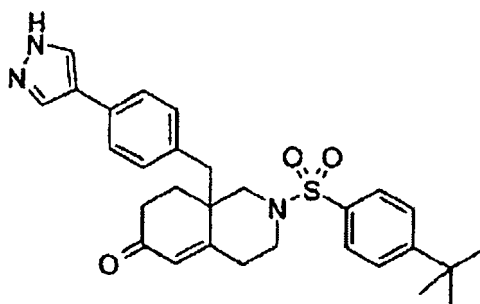
Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar:

2-(4-terc-Butilbencenosulfonil)-8a-(4-pirimidin-5-ilbencil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-pirimidin-5-ilo, R^4 = 4-(terc-butil)Ph)



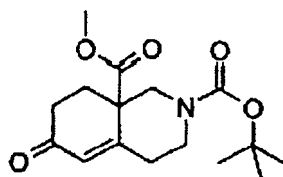
y

2-(4-terc-Butilbencenosulfonil)-8a-[4-(1H-pirazol-4-il)bencil]-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-5: Y = 4-(1H-pirazol-4-ilo), R^4 = 4-(terc-butil)Ph);



Ejemplo 31

Éster 8a-metílico del éster 2-tercbutílico del ácido 6-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-isoquinolina-2,8a-dicarboxílico (13: L^3 = CO, R^3 = OCH₃, Z = Boc)



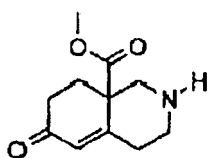
Se disolvió éster 3-metílico del éster 1-terc-butílico del ácido del 4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico 12 (L^3 = CO, R^3 = OCH₃, Z = Boc) (8,9 g, 34,6 mmoles) en diclorometano (25 ml) y se añadieron cloruro de hierro^{III} (0,28 g, 1,73 mmoles) y metilvinilcetona (5,76 ml, 69,2 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminaron los materiales volátiles a vacío. Se volvió a disolver el residuo en diclorometano (60 ml) y se añadieron pirrolidina (2,13 ml, 25,6 mmoles) y ácido acético (1,46 ml, 25,6 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida (CH₂Cl₂,

ES 2 313 296 T3

EtOAc del 100% al 10% en CH₂Cl₂) proporcionando 6,72 g del compuesto del título 13 (L³ = CO, R³ = OCH₃, Z = Boc) como un aceite amarillo. CL-EM: TR = 3,04 min (M+H)⁺ 310.

5 Ejemplo 32

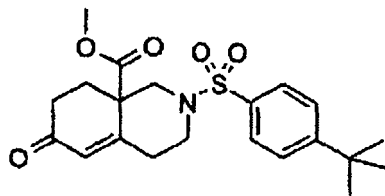
Éster metílico del ácido 6-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-isoquinolina-8a-carboxílico (14: L³ = CO, R³ = OCH₃)



Se añadió ácido trifluoroacético (5,22 ml, 45,8 mmoles) en diclorometano (20 ml) a 13 (L³ = CO, R³ = OCH₃, Z = Boc) (7,10 g, 22,9 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporaron los disolventes proporcionando 4,8 g de 14 (L³ = CO, R³ = OCH₃) como un aceite amarillo. Debido a la escasa estabilidad, se usó inmediatamente este compuesto en reacciones posteriores sin purificación.

25 Ejemplo 33

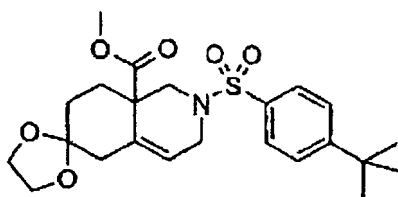
Éster metílico del ácido 2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-6-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-isoquinolina-8a-carboxílico (IA-27: L³ = CO, R³ = OCH₃, R^{4A} = 4-(t-butil)Ph)



Se añadió cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (4,27 g, 18,4 mmoles) a una disolución agitada del compuesto 14 (L³ = CO, R³ = OMe) (12,1 g, 16,7 mmoles), trietilamina (14,5 ml, 83,5 mmoles) en 1,2-diclorometano (150 ml). Luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 21 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (CH₂Cl₂, EtOAc del 100% al 10% en CH₂Cl₂) proporcionando 6,7 g el compuesto del título IA-27 (L³ = CO, R³ = OCH₃, R^{4A} = 4-(t-butil)fenilo) como un aceite amarillo, que se solidificó dejándolo estar. CL-EM: TR = 3,84 min (M+H)⁺ 406.

Ejemplo 34

Éster metílico del ácido 2-(4-terc-butilbencenosulfonil)-6,6-etilendioxi-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-isoquinolina-8a-carboxílico (15: L³ = CO, R³ = OCH₃, R^{4A} = 4-(t-butil)Ph)

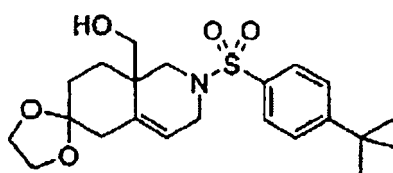


ES 2 313 296 T3

Se disolvió éster metílico del ácido 2-(4-*tert*-butil-bencenosulfonil)-6-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-isoquinolina-8a-carboxílico (IA-27: $L^3 = \text{CO}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^{4A} = 4\text{-(}t\text{-butil)fenil}$) (4,6 g, 11,36 mmoles) en dimetoxietanol (40 ml) y se añadieron etilenglicol (40 ml) y clorotrimetilsilano (10,1 ml, 79,52 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se extinguió con disolución de bicarbonato de sodio saturada, luego se extrajeron las fases orgánicas con 3x100 ml de diclorometano. Se eliminaron los disolventes a vacío proporcionando 4,70 g del compuesto del título 15 ($L^3 = \text{CO}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^{4A} = 4\text{-(}t\text{ butil)Ph}$) como un sólido blanco. CL-EM: TR = 4,01 min (M+H)⁺ 450.

10 Ejemplo 35

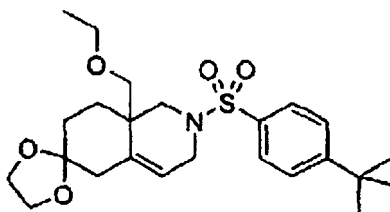
[2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-6,6-etilendioxi-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-isoquinolin-8a-il]-metanol (16: $R^{4A} = 4\text{-(}t\text{ butil)Ph}$)



Se disolvió el compuesto 15 ($L^3 = \text{CO}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^{4A} = 4\text{-(}t\text{-butil)Ph}$) (4,70 g, 10,47 mmoles) en diclorometano (100 ml) bajo nitrógeno y se redujo la temperatura hasta -78°C. Se añadió lentamente DIBAL-H (disolución 1 M, 41,9 ml, 41,9 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se añadió metanol (10 ml) y se permitió calentar la disolución hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y se recogió la fase orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando 0,16 g de 16 (CH_2Cl_2 , EtOAc del 100% al 10% en CH_2Cl_2). CL-EM: TR = 3,65 min. (M+H)⁺ 422.

Ejemplo 36

2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-8a-etoximetil-6,6-etilendioxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidroisoquinolina (17: $R^{3A} = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^{4A} = 4\text{-(}t\text{-butil)Ph}$, $R = \text{Et}$)

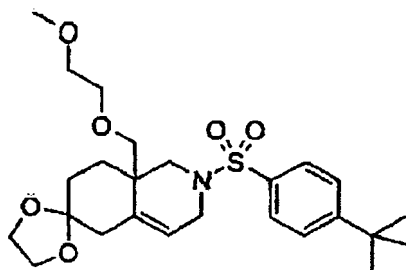


Se disolvió el compuesto 16 ($R^{4A} = 4\text{-(}t\text{-butil)Ph}$) (102 mg, 0,24 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo nitrógeno y luego se añadió hidruro de sodio (29 mg, 0,73 mmoles). Tras 10 min, se añadió bromuro de etilo (53 ml, 0,73 mmoles) y se calentó a 75°C durante 18 h. Tras el enfriamiento, se añadió agua y se extrajeron las fases orgánicas con diclorometano y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando 103 mg del compuesto del título (CH_2Cl_2 , EtOAc del 100% al 10% en CH_2Cl_2). CL-EM: TR = 4,41 min. (M+H)⁺ 472.

ES 2 313 296 T3

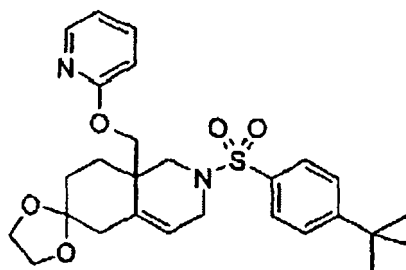
Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar a partir del [2-(4-*tert*-Butilbencenosulfonil)-6,6-etilendioxi-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-isoquinolin-8a-il]-metanol (16):

2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-6,6-etilendioxi-8a-(2-metoxi-etoximetil)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-isoquinolina
 5 (17: $R^{3A} = CH_2CH_2OCH_3$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



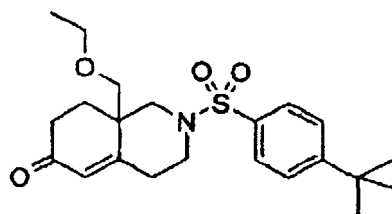
y

2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-6,6-etilendioxi-8a-(piridin-2-iloximetil)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-isoquinolina
 25 (17: $R^{3A} = (2\text{-piridilo})$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



Ejemplo 37

2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-8a-etoximetil-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-29: $R^{3A} = CH_2CH_3$,
 45 $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



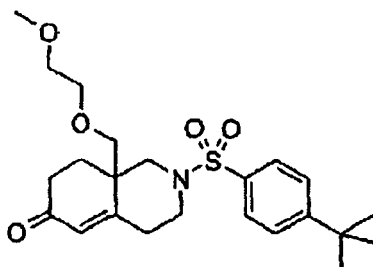
60

Se disolvió el compuesto 17 ($R^{3A} = CH_2CH_3$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$) (103 mg, 0,23 mmoles) en diclorometano (4 ml) y se enfrió hasta 0°C en el que se añadió ácido perclórico (68 μ l, 1,15 mmoles). Tras 40 min a esta temperatura, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 90 min adicionales. Se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml) y se extrajo la mezcla con 3x CH_2Cl_2 (10 ml), y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando 97 mg del compuesto del título (CH_2Cl_2 , EtOAc del 100% al 10% en CH_2Cl_2). CL-EM: TR = 4,05 min. (M+H)⁺ 406.

ES 2 313 296 T3

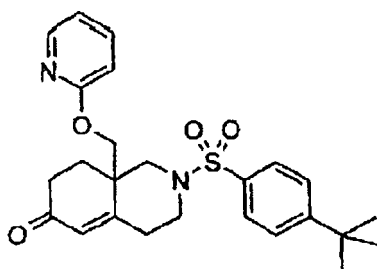
Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar:

2-(4-*tert*-Butilbencenosulfonil)-8a-(2-metoxi-etoximetil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-29: $R^{3A} = OCH_2CH_2OCH_3$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



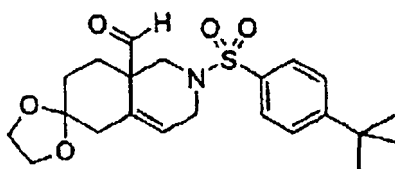
y

2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-8a-(piridin-2-iloximetil)-1,3,4,7,8,8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-29: $R^{3A} = (2\text{-piridilo})$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



Ejemplo 38

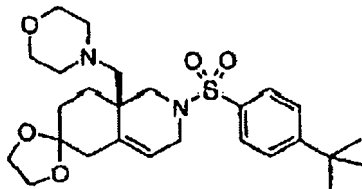
2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-6,6-etilendioxi-2,3,5,6,7,8 hexahidro-1H-isoquinolina-8a-carbaldehído (18: $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



Se añadió cloruro de oxalilo (30 ml, 0,34 mmoles) a una disolución de DMSO (54 ml, 0,77 mmoles) en diclorometano (5 ml) a $-78^{\circ}C$. Se disolvió el compuesto 16 (66 mg, 0,16 mmoles) en diclorometano (2 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción. Tras 45 min, se añadió trietilamina (77 μ l, 0,77 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 30 min, se añadieron diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) y se recogió la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando 0,16 g del compuesto del título (CH_2Cl_2 , EtOAc del 100% al 10% en CH_2Cl_2). CL-EM: TR = 3,97 min. $(M+Na)^+$ 442.

Ejemplo 39

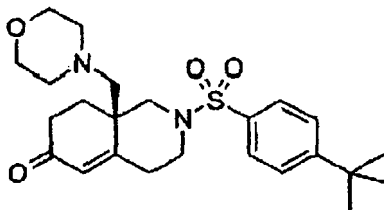
(S)-2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-6,6-etilendioxi-8a-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-isoquinolina (20: $L^3 = CH_2$, $R^3 = \text{morfolino}$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



Se preparó (R)-enona 13 ($L^3 = CO$, $R^3 = OMe$, $Z = Boc$) según el procedimiento de la bibliografía (*Org. Lett.* 6, 1171 (2004) y se convirtió en (R)-IA-27 y luego a (R)-18 ($R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$) según los esquemas XII y XIII. Se disolvió el compuesto (R)-18 ($R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$) (69 mg, 0,16 mmoles) en diclorometano (5 ml) y se añadieron morfolina (30 μ l, 0,32 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg, 0,32 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 19 h. Se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml) y se extrajeron las fases orgánicas con 3x10 ml de diclorometano, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando 0,16 g del compuesto del título (CH_2Cl_2 , EtOAc del 100% al 5% en CH_2Cl_2). CL-EM: TR = 2,64 min. $(M+H)^+$ 491.

Ejemplo 40

(S)-2-(4-*tert*-Butil-bencenosulfonil)-8a-morfolin-4-ilmetil 1,3,4,7,8-8a-hexahidro-2H-isoquinolin-6-ona (IA-30: $L^3 = CH_2$, $R^3 = \text{morfolino}$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$)



Se disolvió el compuesto (S)-19 ($R^{3B/C} = CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $R^{4A} = 4-(t\text{-butil})Ph$) (245 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta 0°C en el que se añadió ácido perclórico (50 ml). Tras 40 min a esta temperatura, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 90 min adicionales. Se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml) y se extrajo la mezcla con 3x CH_2Cl_2 (10 ml), y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida (CH_2Cl_2 , EtOAc del 100% al 10% en CH_2Cl_2) proporcionando 120 mg del compuesto del título. CL-EM: TR = 2,8 min. $(M+H)^+$ 447.

Ejemplo 41

Ensayo de unión de receptor de glucocorticoides

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la inhibición de unión de dexametasona del Receptor de Glucocorticoides Recombinante Humano:

Protocolo de unión: se sometieron a prueba los compuestos en un ensayo de desplazamiento de unión usando receptor de glucocorticoides recombinante humano con 3H-dexametasona as el ligando. La fuente del receptor son células de insectos infectadas con baculovirus recombinante. Este RG es un receptor de hormonas de esteroides de longitud completa que es probable que esté asociado con proteínas de choque térmico y otras proteínas endógenas.

Se lleva a cabo el ensayo en placas de polipropileno de 96 pocillos con fondo en forma de v en un volumen final de 200 μ l que contiene disolución de RG 0,5 nM, 3H-dexametasona 2,5 nM (Amersham TRK 645) en presencia de compuestos de prueba, vehículo de compuesto de prueba (para unión total) o exceso de dexametasona (20 μ M, para determinar unión no específica) en un volumen apropiado de tampón de ensayo.

Para la selección primaria, se sometieron a prueba los compuestos de prueba a 1 μ M por duplicado. Se diluyeron estos compuestos a partir de disolución madre 10 mM en DMSO al 100%. Tras la dilución hasta 100 μ M, se añadieron 5 μ l a 245 μ l de tampón de ensayo para obtener compuesto 2 μ M y DMSO al 2%.

ES 2 313 296 T3

Para las determinaciones de CI50, se sometieron a prueba los compuestos de prueba a 6 concentraciones por duplicado (el intervalo de concentración depende del % de inhibición de unión que se obtuvo en la selección primaria.). Se diluyeron los compuestos de prueba a partir de disolución madre 10 mM en DMSO al 100%. Se prepararon las disoluciones sometidas a prueba a concentración de ensayo final 2x en DMSO al 2%/tampón de ensayo.

Se mantienen todos los reactivos y la placa de ensayo en hielo durante adición de los reactivos. Se añaden los reactivos a los pocillos de una placa de polipropileno con fondo en forma de v en el siguiente orden: 50 μ l de disolución de 3H-dexametasona 10 nM, 100 μ l de TB/NSB/disolución de compuesto y 50 μ l de disolución de RG 2 nM. Una vez que se realizan todas las adiciones se mezcla la mezcla de incubación y se incuba durante 2,5 h a 4°C.

Tras 2,5 h de incubación, se eliminan los recuentos no unidos con carbón recubierto con dextrano (DCC) tal como sigue: se añaden 25 μ l de disolución de DCC (DCC al 10% en tampón de ensayo) a todos los pocillos y se mezcla (volumen total 225 μ l). Se centrifuga la placa a 4000 rpm, durante 10 minutos, a 4°C. 75 μ l del sobrenadante (es decir 1/3 del volumen total) se pipetea cuidadosamente en una placa Optiplate. Se añaden 200 μ l de cóctel de centelleo (Microscint-40, Packard Bioscience. B.V.), se coloca un sello de placa adhesivo sobre la placa y se agita vigorosamente la placa durante aproximadamente 10 minutos. Se cuenta la placa en un contador Topcount.

Análisis de los datos: Para la selección primaria, se calculan los resultados como % de inhibición de unión de [³H]-dexametasona máxima (TB). Para las determinaciones de CI50, se calculan los resultados como % inhibición de [3H]-dexametasona unida y se ajusta a curvas sigmoides (fijadas a 100 y 0) para obtener valores de CI50 (concentración de compuesto que desplaza el 50% de los recuentos de unión).

Reactivos: Tampón de ensayo: tampón de fosfato potasio 10 mM pH 7,6 que contiene DTT 5 mM, molibdato de sodio 10 mM, EDTA 100 μ M y BSA al 0,1%.

Ejemplo 42

Ensayos de unión de selectividad

Se realizaron ensayos de unión de selectividad en receptores de estrógenos humano (ER α), progesterona (PR), andrógenos (AR) y mineralocorticoides (MR). Se llevan a cabo los ensayos de selectividad en el mismo tampón de ensayo y volúmenes que en el ensayo de unión de RG y se usa DCC para separar el marcador libre del unido.

Ensayo de unión de mineralocorticoides: se obtuvo MR de células Sf9 infectadas con baculovirus recombinante que contiene MR, y se aísla el MR según el procedimiento de Binart *et al* (Binart, N.; Lombes, M.; Rafestin-Oblin, M. E.; Baulieu, E. E. Characterisation of human mineralocorticoid receptor expressed in the baculovirus system. PNAS US, 1991, 88, 10681-10685). Se sometieron a prueba los compuestos frente a una dilución apropiada del MR (determinado para cada lote de receptor) con [³H] aldosterona 2,4 nM (Perkin Elmer NET419) y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente.

Ensayo de unión de estrógenos: Se sometieron a prueba los compuestos para el desplazamiento de unión de [³H]-estradiol 0,56 nM (Perkin Elmer NET517) a ER α 0,5 M (obtenido de PanVera 26467A) tras un periodo de incubación de 90 min a temperatura ambiente.

Ensayo de unión de progesterona: Se sometieron a prueba los compuestos para desplazamiento de unión de [³H]-progesterona 3 nM (Perkin Elmer NET381) a PR 1 nM (obtenido de PanVera 24900). Se incubó este ensayo durante 120 min a 4°C.

Ensayo de unión de andrógenos: Se sometieron a prueba los compuestos, por triplicado, para el desplazamiento de unión de [³H]-dihidrotestosterona 6 nM (Perkin Elmer NET453) a PR 3 nM (obtenido de PanVera 24938). Se incubó este ensayo durante la noche a 4°C.

Ejemplo 43

Ensayo funcional de RG usando células SW1353/MMTV-5

SW1353/MMTV-5 es una línea celular de condrosarcoma humano adherente que contiene receptores de glucocorticoides endógenos. Se ha transfectado con un plásmido (pMAMneo-Luc) que codifica para luciferasa de luciérnaga ubicada detrás de un elemento sensible a glucocorticoide (GRE) derivada de un promotor viral (repetición terminal larga de virus de tumor mamario de ratón). Se selecciona una línea celular estable SW1353/MMTV-5 con genética, que se requiere para mantener este plásmido. Esta línea celular por tanto es sensible a glucocorticoides (dexametasona), llevando a expresión de luciferasa (EC₅₀^{dex} 10 nM). Esta respuesta inducida por dexametasona se pierde gradualmente a lo largo del tiempo, y un nuevo cultivo de un pasaje anterior necesita iniciarse (a partir de una alícuota almacenada en frío) cada tres meses.

ES 2 313 296 T3

Con el fin de determinar un antagonista de RG, se incuban células SW1353/MMTV-5 con varias diluciones de los compuestos en presencia de $5 \times EC_{50}^{dex}$ (50 nM), y se mide la inhibición de expresión luciferasa inducida usando luminescencia en un contador Topcounter (LucLite kit de Perkin Elmer). Para cada ensayo, una curva de respuesta a dosis para dexametasona se fija con el fin de determinar el EC_{50}^{dex} requerido para calcular el K_i a partir de los CI_{50} de cada compuesto sometido a prueba.

Se distribuyen las células SW1353/MMTV-5 en placas de 96 pocillos y se incuban en medio (sin genética) durante 24 HR (en ausencia de CO_2). Se añaden diluciones de los compuestos en medio + dexametasona 50 nM y además se incuban las placas durante otras 24 hr tras lo cual se mide la expresión de luciferasa.

Ejemplo 44

Ensayo de citotoxicidad usando células SW1353/Luc-4

Con el fin de excluir la posibilidad de que los compuestos inhiban la respuesta de luciferasa inducida por dexametasona (antagonista de RG) debido a su citotoxicidad o debido a su inhibición directa de luciferasa, se desarrolló una línea celular SW1353 que expresa constitutivamente luciferasa de luciérnaga, mediante transfección con plásmido pcDNA3,1-Luc y selección con genética. Se aisló la línea celular SW1353/Luc-4 que expresa constitutivamente luciferasa.

Se distribuyen células SW1353/Luc-4 en placas de 96 pocillos y se incuban (sin CO_2) durante 24 h, tras lo cual se añaden las diluciones de compuesto (sin dexametasona). Tras 24 h adicionales de incubación, se mide la expresión luciferasa usando el ensayo "LucLite".

Ejemplo 45

Ensayos funcionales MR y PR usando células T47D/MMTV-5

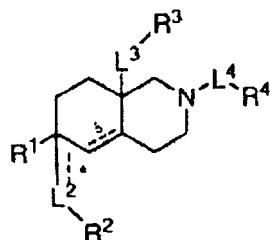
T47D/MMTV-5 es una línea celular de carcinoma de mama humano adherente que contiene receptores de mineralocorticoides (MR) y progesterona (PR) endógenos. Tal como para la línea celular SW1353, se han transfectado células T47D con el mismo plásmido pMAMneo-Luc, y se seleccionan líneas estables con genética. Se aisló una línea celular T47D/MMTV-5 que responde a aldosterona (EC_{50}^{ald} 100 nM), y progesterona (EC_{50}^{prog} 10 nM); llevando a expresión de luciferasa.

Con respecto al ensayo de RG para determinar antagonistas MR- o PR-, se incuban las células T47D/MMTV-5 con varias diluciones de los compuestos en presencia de $5 \times EC_{50}$ del agonista aldosterol (EC_{50}^{ald} 100 nM) o progesterona (EC_{50}^{prog} 10 nM) respectivamente. Para cada ensayo, se fija una curva de respuesta a dosis para ambas, aldosterona y progesterona.

Se distribuyen células T47D/MMTV-5 en placas de 96 pocillos (100 μ l) en medio RPMI1640 + FCS tratado con carbón al 10%. Se incuban las células durante 24 h en el horno de CO_2 . Luego se añaden 100 μ l de diluciones del compuesto en medio +agonista (aldost 500 nM; progest 50 nM), y se incuban adicionalmente las placas durante otras 24 h tras las cuales se mide la expresión luciferasa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(I)

en la que:

L^2 y L^4 son miembros seleccionados independientemente de un enlace, alquileo y heteroalquileo;

L^3 es un miembro seleccionado de un enlace, alquileo, heteroalquileo, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ y $-S(O)_u-$, en el que u es 0, 1 ó 2;

las líneas de trazos a y b son opcionalmente un enlace, en la que si R^2 es $=O$, $=N-OR^{2A}$ o $=CR^{2B}R^{2C}$, entonces R^1 está ausente, L^2 es un enlace, y a es un enlace unido directamente a R^2 ;

R^1 está ausente o es un miembro seleccionado de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^2 es un miembro seleccionado de $=O$, $=N-OR^{2A}$, $=CR^{2B}R^{2C}$, hidrógeno, $-OR^{2D}$, $-C(O)R^{2D}$, $-C(O)NR^{2E}R^{2F}$, $-NR^{2E}R^{2F}$, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que

R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} y R^{2D} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^{2E} y R^{2F} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heterocicloalquilo, $-S(O)_mR^{2E1}$ y $-S(O)_mNR^{2E2}R^{2E3}$, en los que

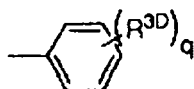
R^{2E} y R^{2F} se unen opcionalmente para formar un anillo con el nitrógeno al que están unidos, y

R^{2E1} , R^{2E2} y R^{2E3} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y

m es 0, 1 ó 2,

en la que R^2 y R^1 se unen opcionalmente para formar un anillo;

R^3 es un miembro seleccionado de alquilo (C_1-C_{10}), heteroalquilo de 2-10 miembros, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, y heteroarilo o bien R^3 tiene la fórmula:



(III)

en la que

q es un número entero seleccionado de 1 a 5; y

R^{3D} es un miembro seleccionado independientemente de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo (C_1-C_{10}), R^{3D7} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D7} -cicloalquilo (C_3-C_8), R^{3D7} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D8} -arilo, R^{3D8} -heteroarilo, $-NR^{3D1}R^{3D2}$, $-OR^{3D3}$, $-C(O)NR^{3D4}R^{3D5}$ y $-C(O)R^{3D6}$, en los que

ES 2 313 296 T3

R^{3D1} , R^{3D2} , R^{3D3} , R^{3D4} , R^{3D5} y R^{3D6} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo, R^{3D7} -heteroalquilo, R^{3D7} -cicloalquilo, R^{3D7} -heterocicloalquilo, R^{3D8} -arilo y R^{3D8} -heteroarilo,

en los que R^{3D1} y R^{3D2} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7} -heterocicloalquilo, o R^{3D8} -heteroarilo, y

en los que R^{3D4} y R^{3D5} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7} -heterocicloalquilo, o R^{3D8} -heteroarilo,

en los que

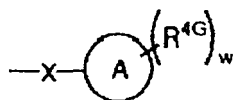
R^{3D7} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{3D9} -alquilo (C₁-C₁₀), R^{3D9} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D9} -cicloalquilo (C₃-C₈), R^{3D9} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D10} -arilo y R^{3D10} -heteroarilo, y

R^{3D8} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{3D9} -alquilo (C₁-C₁₀), R^{3D9} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{3D9} -cicloalquilo (C₃-C₈), R^{3D9} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{3D10} -arilo y R^{3D10} -heteroarilo,

R^{3D9} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido, y

R^{3D10} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, y heteroarilo no sustituido.

R^4 tiene la fórmula:



(V)

en la que

R^{4G} es un miembro seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{4G1} -alquilo, R^{4G1} -heteroalquilo, R^{4G1} -cicloalquilo, R^{4G1} -heterocicloalquilo, R^{4G2} -arilo y R^{4G2} -heteroarilo,

en los que

R^{4G1} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{4G3} -alquilo (C₁-C₁₀), R^{4G3} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{4G3} -cicloalquilo (C₃-C₈), R^{4G3} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{4G4} -arilo y R^{4G4} -heteroarilo, y

R^{4G2} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, R^{4G3} -alquilo (C₁-C₁₀), R^{4G3} -heteroalquilo de 2-10 miembros, R^{4G3} -cicloalquilo (C₃-C₈), R^{4G3} -heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^{4G4} -arilo, y R^{4G4} -heteroarilo,

R^{4G3} es un miembro seleccionado de halógeno, oxo, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido, y

R^{4G4} es un miembro seleccionado de halógeno, -OH, -COOH, -CF₃, -NH₂, -SH, alquilo (C₁-C₁₀) no sustituido, heteroalquilo de 2-10 miembros no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido;

A es un anillo seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo;

X es un miembro seleccionado de un enlace, -S(O)_v-, y -S(O)_vNR^{4I}-, en el que

R^{4I} es un miembro seleccionado de hidrógeno, alquilo y heteroalquilo, y v es 0, 1 ó 2; y

w es un número entero desde 1 hasta 5.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^2 es un miembro seleccionado de $=O$, $=N-OR^{2A}$, $-OR^{2D}$, $-NR^{2E}R^{2F}$, alquilo (C_1-C_{10}), heteroalquilo de 2-10 miembros, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo, en los que

R^{2A} y R^{2D} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo (C_1-C_{10}), y

R^{2E} y R^{2F} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno y (C_1-C_{10}) alquilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^2 es un miembro seleccionado de $=O$, $=N-OR^{2A}$ y $-OR^{2D}$, en los que

R^{2A} y R^{2D} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo (C_1-C_5) no sustituido.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es $=O$ y la línea de trazos b es un enlace.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 está ausente o es un miembro seleccionado de hidrógeno y alquilo.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 está ausente o es un miembro seleccionado de hidrógeno, metilo y $-C\equiv C-CH_3$.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 está ausente.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es un miembro seleccionado de alquilo (C_1-C_{10}), heteroalquilo de 2-10 miembros, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo.

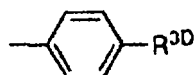
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^3 tiene la fórmula (III); y

q es un número entero seleccionado de 1 a 3.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 tiene la fórmula (III).

11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 tiene la fórmula:



(IV),

en la que

R^{3D} es un miembro seleccionado de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo (C_1-C_5), R^{3D7} -heteroalquilo de 2-5 miembros, R^{3D7} -(C_5-C_7) cicloalquilo, R^{3D7} -heterocicloalquilo de 5-7 miembros, R^{3D8} -arilo, R^{3D8} -heteroarilo, $-NR^{3D1}R^{3D2}$, $-OR^{3D3}$, $-C(O)NR^{3D4}R^{3D5}$ y $-C(O)R^{3D6}$.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que R^{3D} es un miembro seleccionado de $-NR^{3D1}R^{3D2}$, $-OR^{3D3}$, $-C(O)NR^{3D4}R^{3D5}$ y R^{3D7} -heteroarilo que comprende un nitrógeno de anillo, en los que

R^{3D1} y R^{3D2} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno, R^{3D7} -alquilo, R^{3D7} -heteroalquilo, R^{3D7} -heterocicloalquilo y R^{3D8} -heteroarilo,

en los que R^{3D1} y R^{3D2} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7} -heterocicloalquilo o R^{3D8} -heteroarilo, comprendiendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo de anillo adicional; y

R^{3D3} , R^{3D4} y R^{3D5} son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno,

R^{3D7} -heteroalquilo que comprende un heteroátomo de nitrógeno,

ES 2 313 296 T3

R^{3D7}-heterocicloalquilo que comprende un nitrógeno de anillo,

R^{3D8}-heteroarilo que comprende un nitrógeno de anillo, y

alquilo sustituido con un heteroalquilo R^{3D9} que comprende un heteroátomo de nitrógeno, R^{3D9}-heterocicloalquilo que comprende un nitrógeno de anillo, o R^{3D10}-heteroarilo que comprende un nitrógeno de anillo,

en el que R^{3D4} y R^{3D5} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7}-heterocicloalquilo o R^{3D8}-heteroarilo, comprendiendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que

R^{3D1} y R^{3D2} y R^{3D4} y R^{3D5} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D7}-heterocicloalquilo que comprende un heteroátomo adicional, o R^{3D8}-heteroarilo que comprende un heteroátomo adicional.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que R^{3D1} y R^{3D2}, y R^{3D4} y R^{3D5} se unen opcionalmente con el nitrógeno al que están unidos para formar un R^{3D8}-oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, purinilo, piradizínilo, pirimidínilo, pirazinilo, o quinoxalinilo.

15. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un miembro seleccionado de fenilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazinilo, tiazolilo, isotioazolilo, triazolilo, tienilo, triazinilo, tiadiazolilo, dioxolanilo, dioxanilo, trioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, morfolino, piperidinilo y piperazinilo.

16. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^{4G} se selecciona de hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), heteroalquilo de 2-5 miembros, (C₅-C₇)cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

A es un anillo seleccionado de heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo; y

R^{4I} es hidrógeno.

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R^{4G} es un alquilo (C₁-C₁₀) ramificado o no ramificado.

18. El compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que X es -S(O)₂-.

19. El compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que

L², L³ y L⁴ son miembros seleccionados independientemente de un enlace y alquileo (C₁-C₅) no sustituido.

20. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

la línea de trazos b es un enlace;

R² es =O;

R³ es bencilo;

R^{4G} es un miembro seleccionado de R^{4G1}-alquilo, R^{4G1}-heteroalquilo, R^{4G1}-cicloalquilo, R^{4G1}-heterocicloalquilo, R^{4G2}-arilo, y R^{4G2}-heteroarilo;

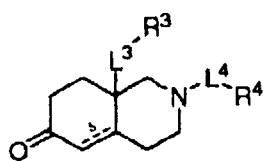
X es -S(O)₂-;

W es 1;

L³ es un enlace; y

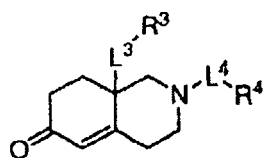
L⁴ es un enlace.

21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que tiene la fórmula:



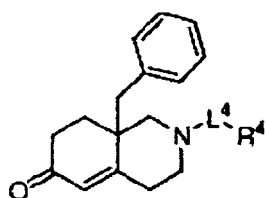
(II).

22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que tiene la fórmula:



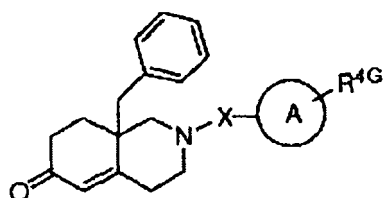
(VIII).

23. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que tiene la fórmula:



(XI).

24. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(X)

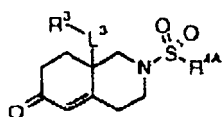
en la que

R^{4G} es un miembro seleccionado de R^{4G1} -alquilo, R^{4G1} -heteroalquilo, R^{4G1} -cicloalquilo, R^{4G1} -heterocicloalquilo, R^{4G2} -arilo, y R^{4G2} -heteroarilo; y

X es un miembro seleccionado de un enlace, $-S(O)_2-$ y $-S(O)_2NR^{41}-$, en el que

R^{41} es un miembro seleccionado de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



(CXX)

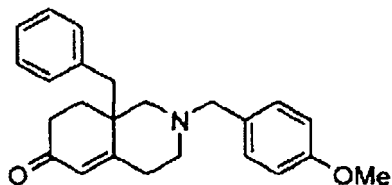
en la que

L^3 es según lo definido en la reivindicación 1 o 19;

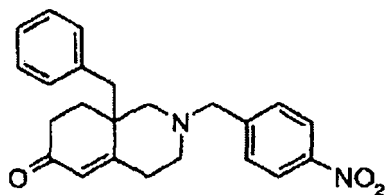
R^3 es según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10, 11, 12, 13, 14 ó 20; y

R^{4A} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

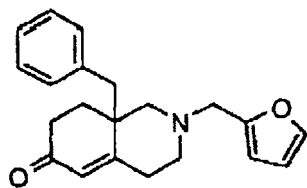
26. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene cualquiera de las fórmulas:



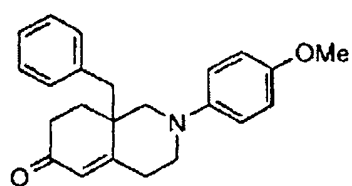
(XIII)



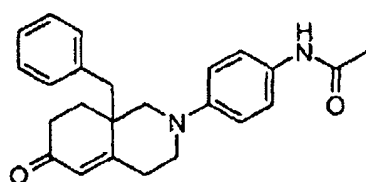
(XIV)



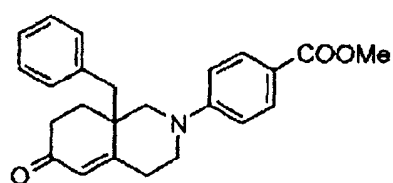
(XV)



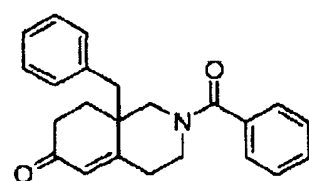
(XVI)



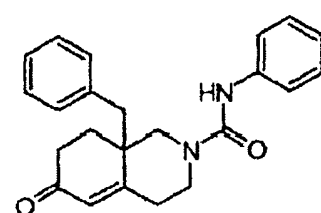
(XVII)



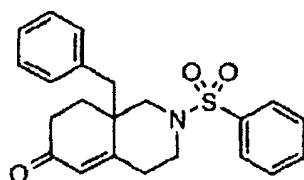
(XVIII)



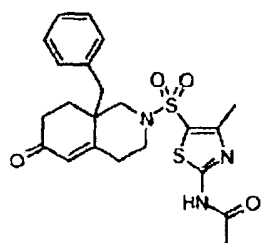
(XIX)



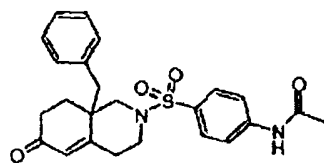
(XX)



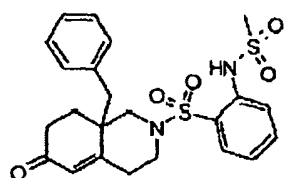
(XXI)



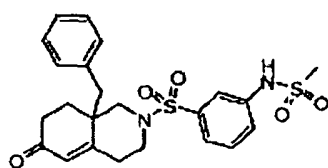
(XXII)



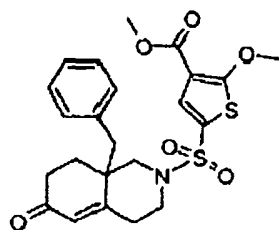
(XXIII)



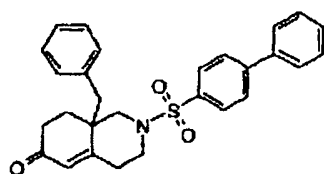
(XXIV)



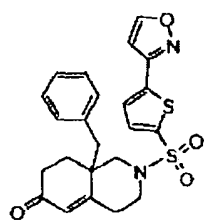
(XXV)



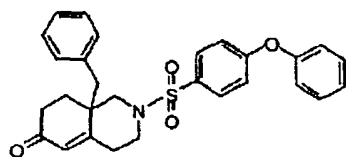
(XXVI)



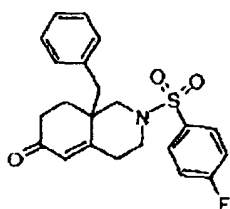
(XXVII)



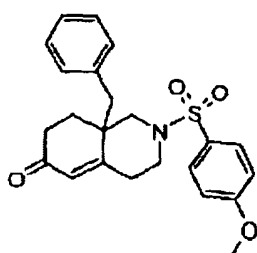
(XXVIII)



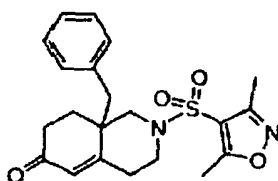
(XXIX)



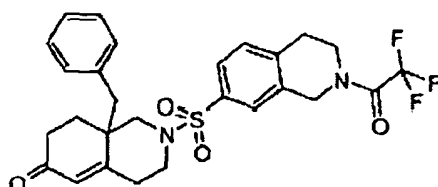
(XXX)



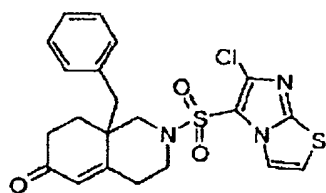
(XXXI)



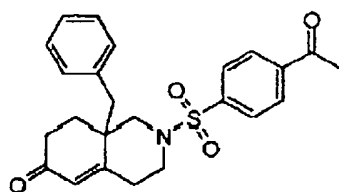
(XXXII)



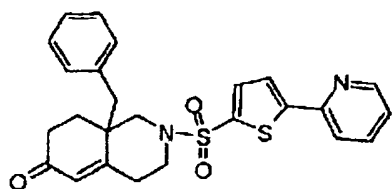
(XXXIII)



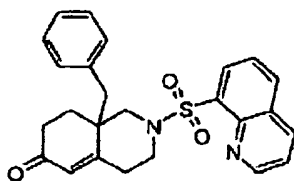
(XXXIV)



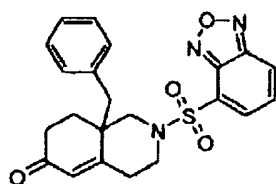
(XXXV)



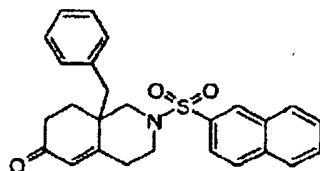
(XXXVI)



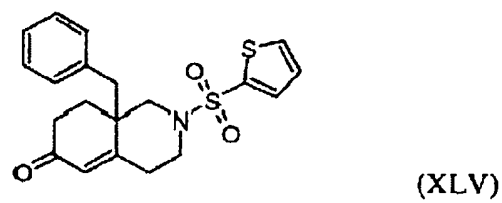
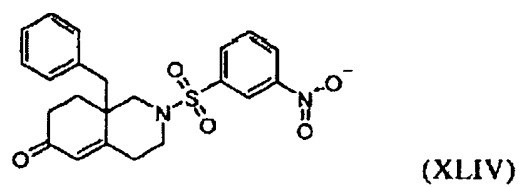
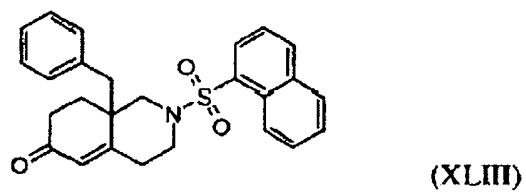
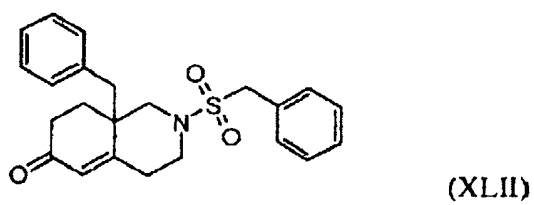
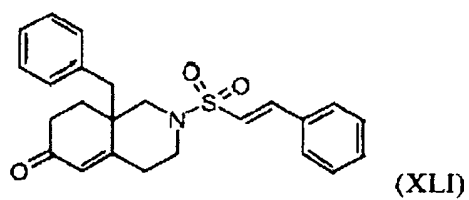
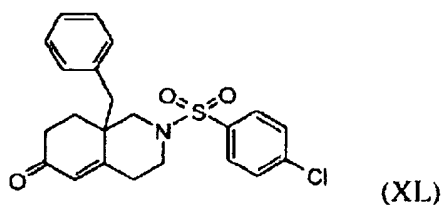
(XXXVII)

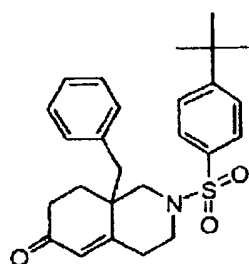


(XXXVIII)

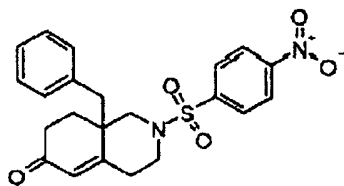


(XXXIX)

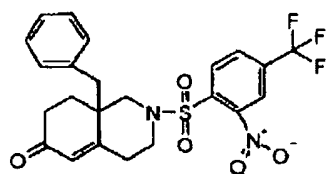




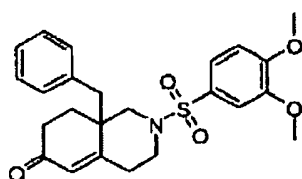
(XLVI)



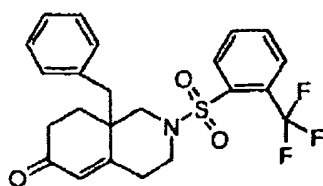
(XLVII)



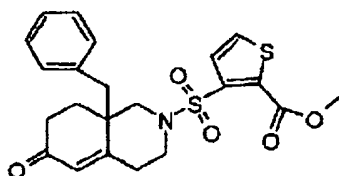
(XLVIII)



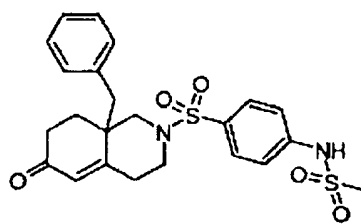
(XLIX)



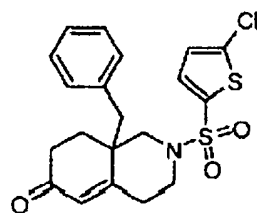
(L)



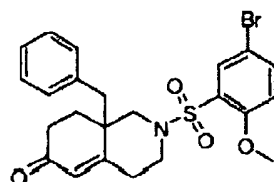
(LI)



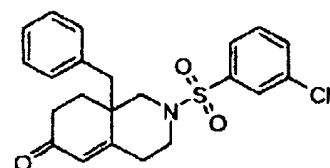
(LII)



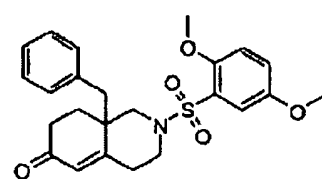
(LIII)



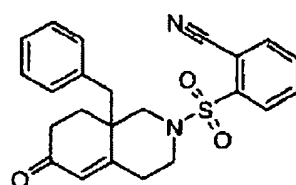
(LIV)



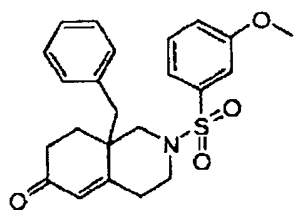
(LV)



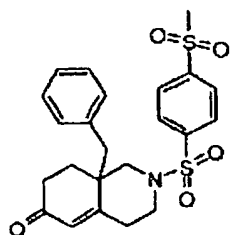
(LVI)



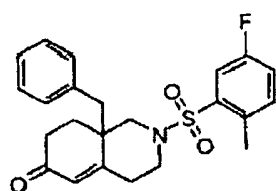
(LVII)



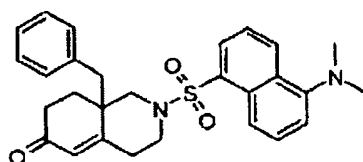
(LVIII)



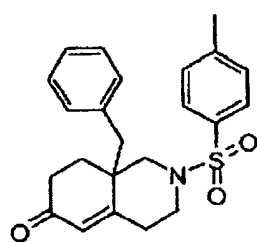
(LIX)



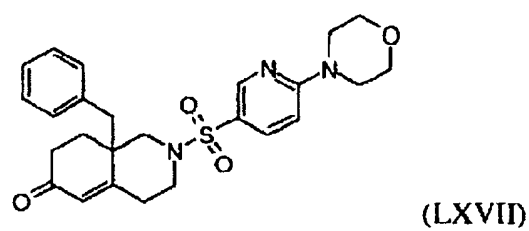
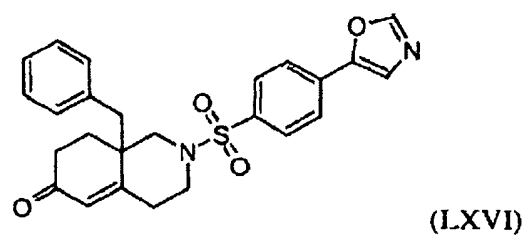
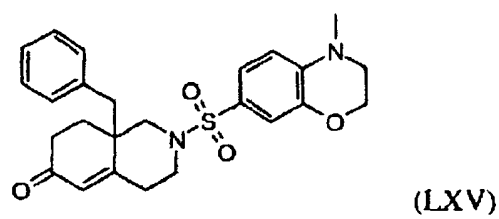
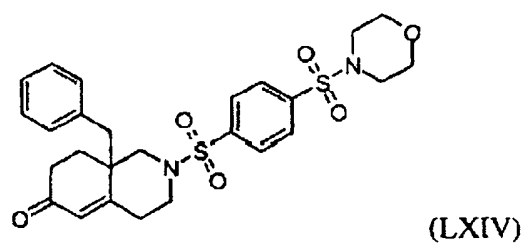
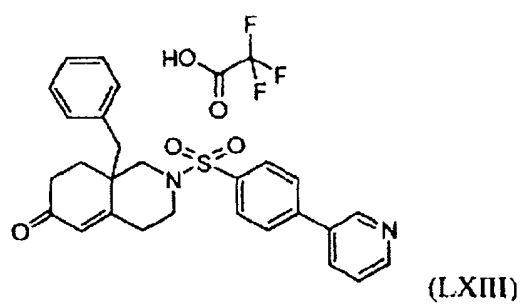
(LX)

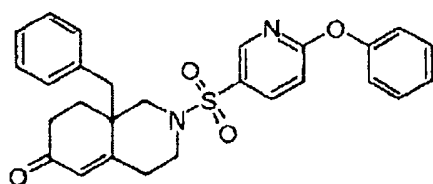


(LXI)

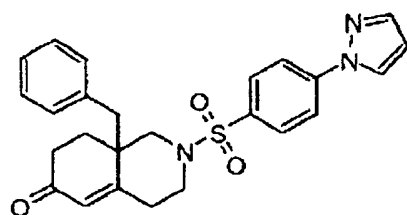


(LXII)

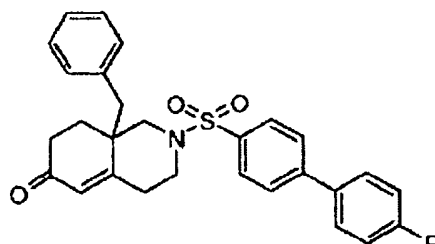




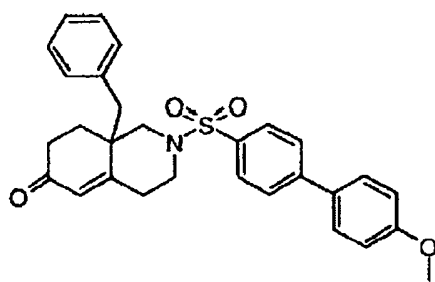
(LXVIII)



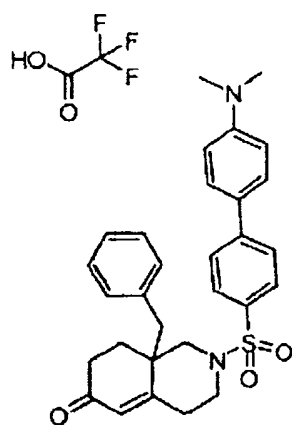
(LXIX)



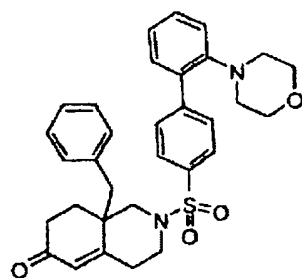
(LXX)



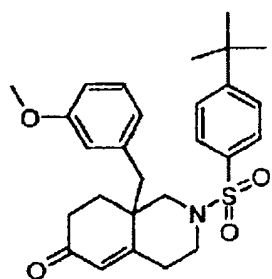
(LXXI)



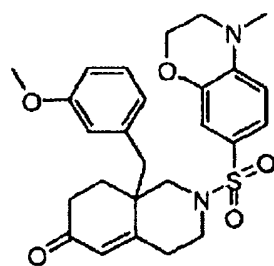
(LXXII)



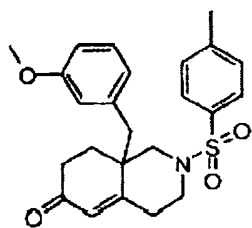
(LXXIII)



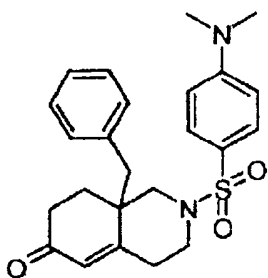
(LXXIV)



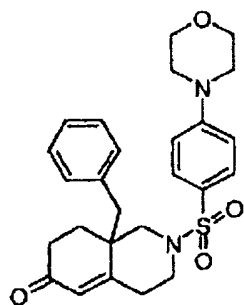
(LXXV)



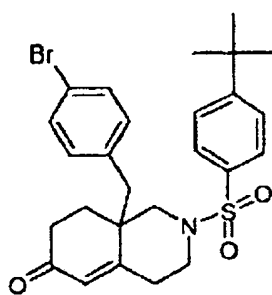
(LXXVI)



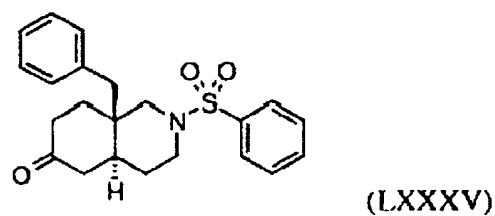
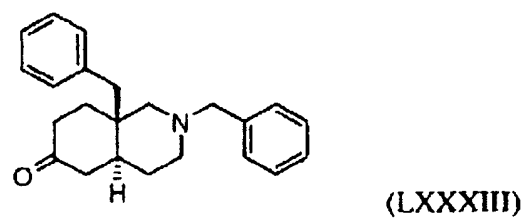
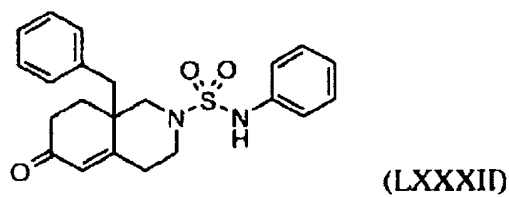
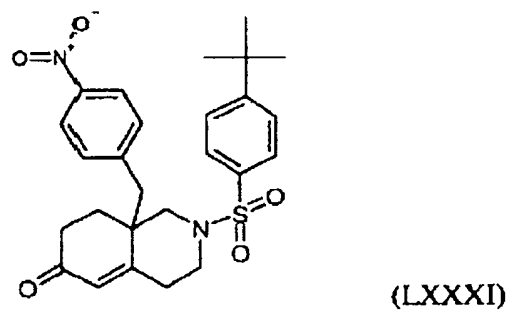
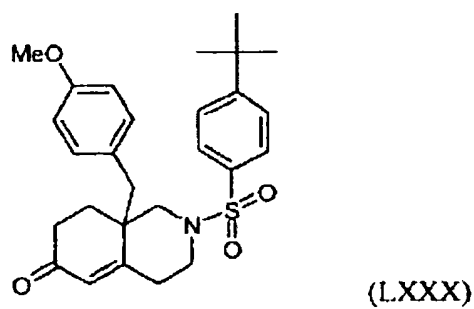
(LXXVII)

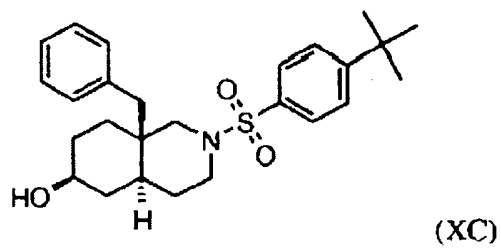
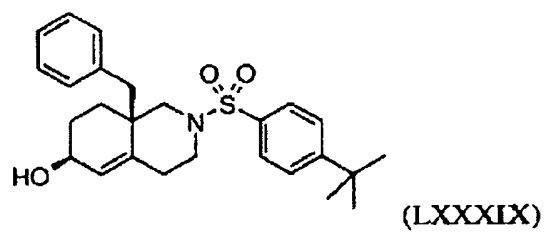
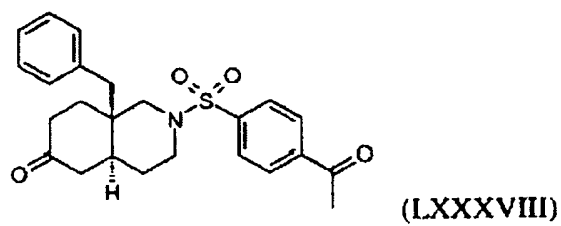
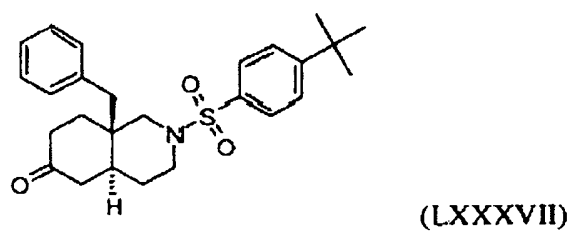
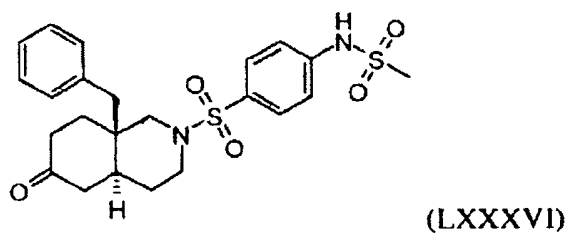


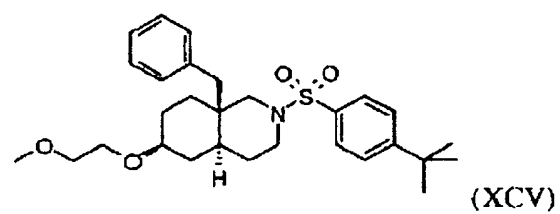
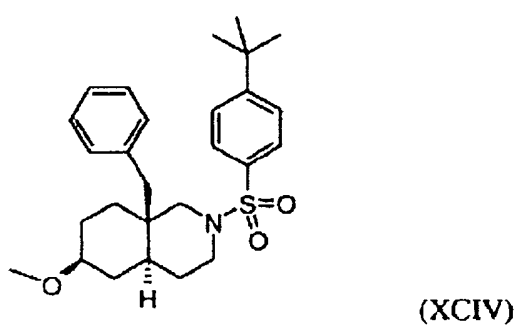
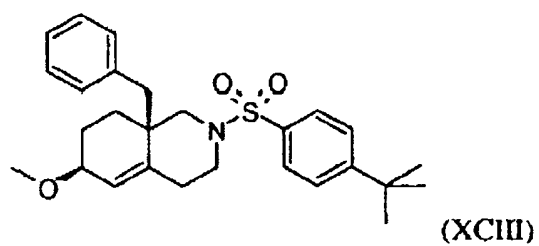
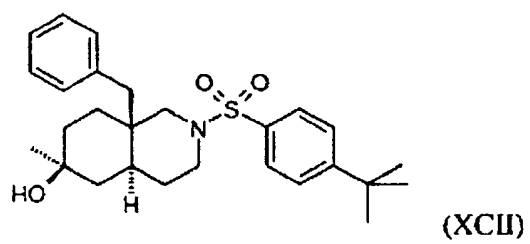
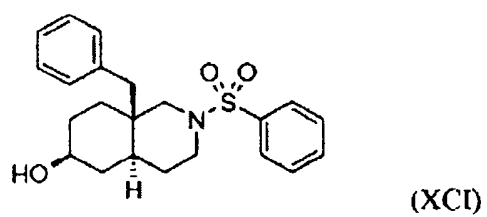
(LXXVIII)

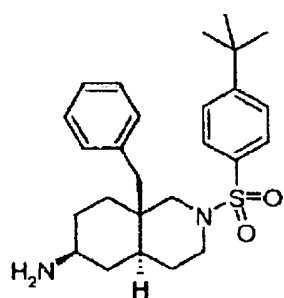


(LXXIX)

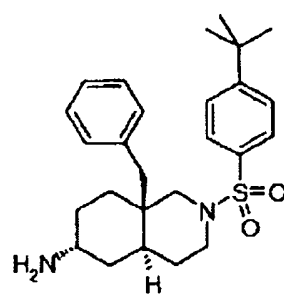




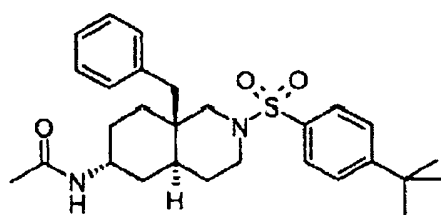




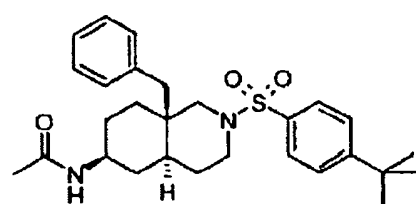
(XCVI)



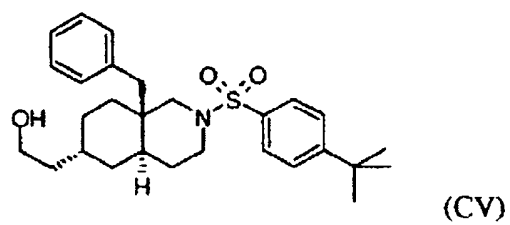
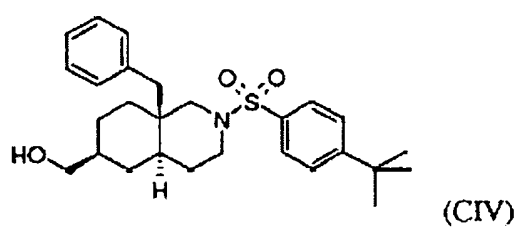
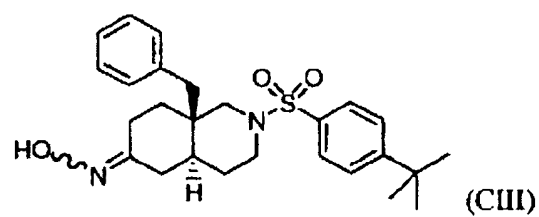
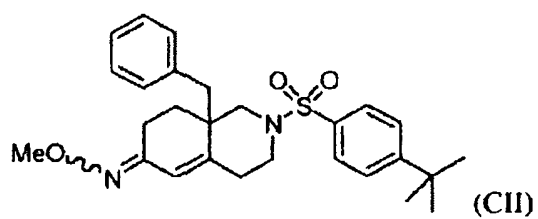
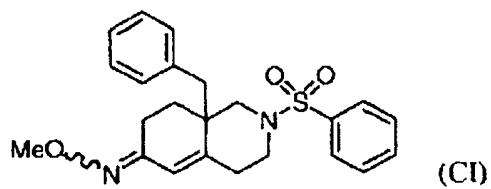
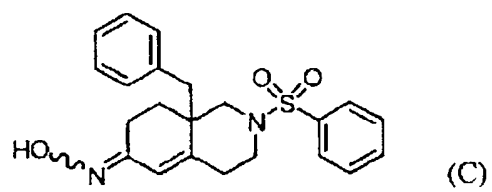
(XCVII)

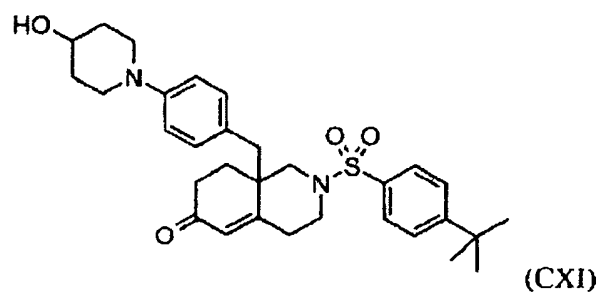
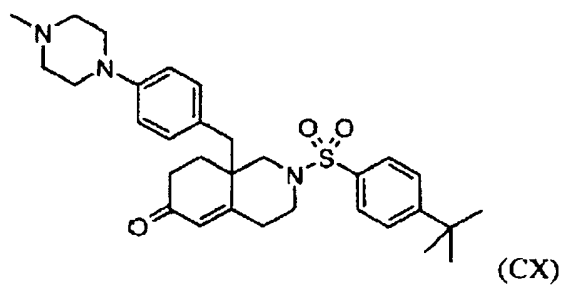
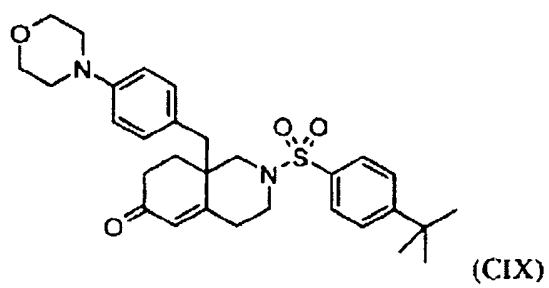
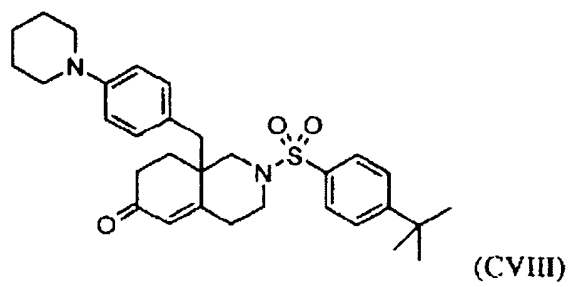
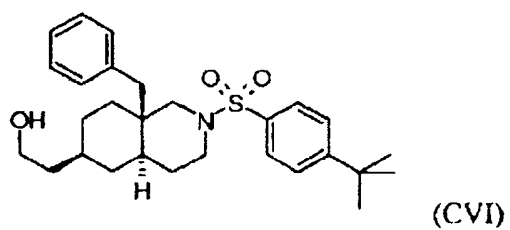


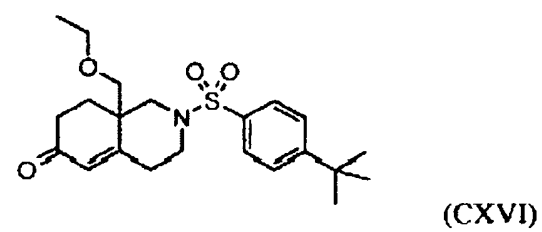
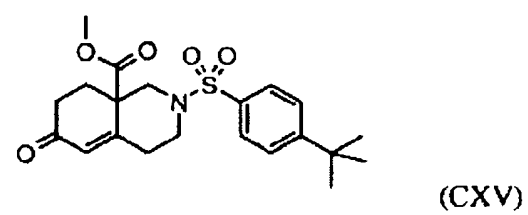
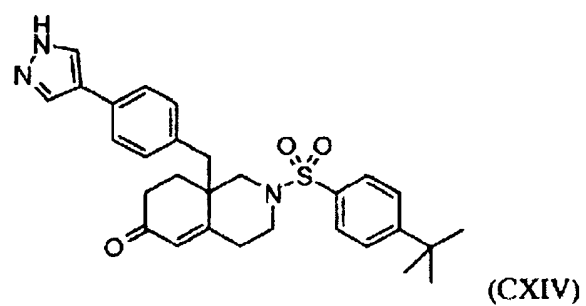
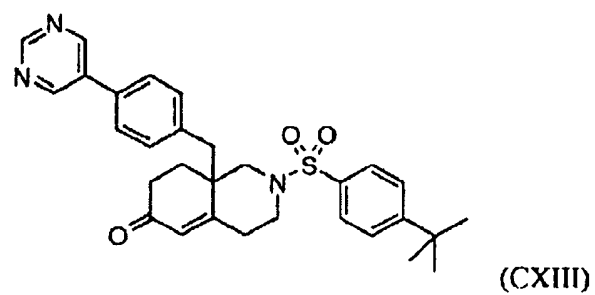
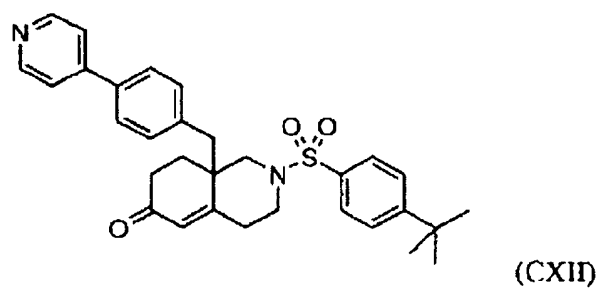
(XCVIII)

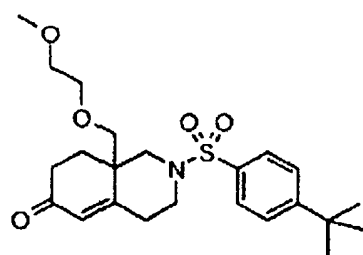


(XCIX)

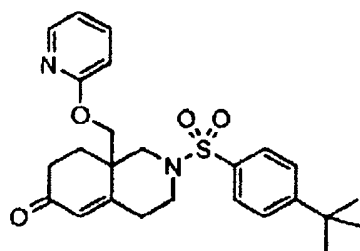




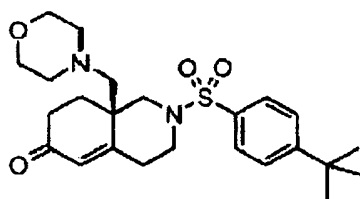




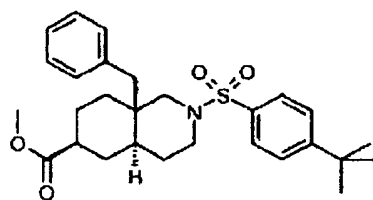
(CXVII)



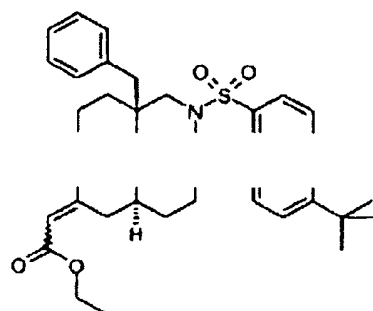
(CXVIII)



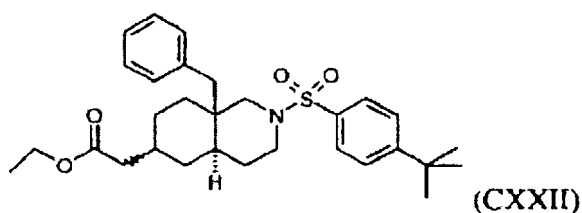
(CXIX)



(CXX)



(CXXI)



27. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior para su uso como agente terapéutico.

28. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

29. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o la composición según la reivindicación 28 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o una afección a través de la modulación de un receptor de glucocorticoides.

30. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o la composición según la reivindicación 28 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o una afección a través de la antagonización de un receptor de glucocorticoides.

31. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o la composición según la reivindicación 28 para la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de glucocorticoides.