

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 604**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07D 209/10	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	
C07D 405/04	(2006.01)	
C07D 409/04	(2006.01)	
C07D 209/12	(2006.01)	
C07D 209/14	(2006.01)	
A61K 31/404	(2006.01)	
A61P 9/04	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2005 E 05723294 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1723105**

54 Título: **Moduladores del receptor nuclear de hormonas esteroideas de derivados bicíclicos sustituidos con indol**

30 Prioridad:

03.03.2004 US 549754 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2013

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**GAVARDINAS, KONSTANTINOS;
JADHAV, PRABHAKAR, KONDAJI y
WANG, MINMIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 414 604 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores del receptor nuclear de hormonas esteroides de derivados bicíclicos sustituidos con indol

Antecedente de la invención

5 Los receptores nucleares de hormonas son un tipo evolutivamente conservado de proteínas receptoras intracelulares que se han denominado "factores de transcripción dependientes de ligando". Evans y col., SCIENCE, 240: 889 (1988). La superfamilia del gen del receptor nuclear de hormonas codifica proteínas receptoras estructuralmente relacionadas para los glucocorticoides (por ejemplo, cortisol, corticoesterona, cortisona), andrógenos, mineralocorticoides (por ejemplo, aldosterona), progestinas, estrógeno, y hormonas tiroideas. En esta superfamilia de receptores nucleares también están incluidas las proteínas receptoras de la vitamina D, ácido retinoico, ácido 9-cis retinoico, así como aquellos receptores para los cuales no se han identificado ligandos homólogos ("receptores huérfanos") Ribeiro y col., Annual Rev. Med., 46: 443-453 (1995). Los receptores de las hormonas esteroides representan un subconjunto de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas. Denominada de esta manera de acuerdo con el ligando homólogo que forma un complejo con el receptor en su estado natural, los receptores nucleares de las hormonas esteroides incluyen el receptor glucocorticoide (GR), el receptor de andrógeno (AR), el receptor mineralocorticoide (MR), el receptor de estrógeno (ER), y el receptor de progesterona (PR). Tenbaum y col., Int. J. Biochem. Cell. Bio., 29 (12): 1325-1341(1997).

En contraste con los receptores unidos a membrana, los receptores nucleares de hormonas encuentran sus respectivos ligandos tras la entrada del ligando en la célula. Una vez que se produce la unión del ligando, el complejo ligando-receptor modula la transcripción de los genes diana en el interior del núcleo de la célula. Por ejemplo, la mayor parte de los receptores nucleares exentos de ligandos se encuentran unidos en un complejo con proteínas de choque térmico (HSP) en el citoplasma. Tras la entrada de la hormona en circulación en el interior de la célula, la unión estimula un cambio de conformación en el receptor, disociando el receptor de la hsp. Los receptores de unión al ligando se translocan al núcleo, donde se constituyen tanto como monómeros o como hetero- y homodímeros en su unión a elementos particulares de respuesta hormonal (HRE) en las regiones promotoras de los genes diana. A continuación, el complejo HRE-receptor regula, a su vez, la transcripción de los genes localizados proximalmente (véase Ribeiro y col., *más arriba*). Por otra parte, los receptores de las hormonas tiroideas (TR) y otros receptores no esteroideos tales como el receptor de la vitamina D (VDR) y los receptores del ácido retinoico (RAR) se unen con sus respectivos HRE en ausencia de los HSP y/o el ligando homólogo. Las hormonas liberadas de la circulación penetran en la célula, uniéndose en el núcleo con estos receptores que, a su vez, se heterodimerizan con otros receptores nucleares tales como ácido 9-cis retinoico (RXR). Como en el caso de los receptores nucleares de las hormonas esteroides, tras la unión del ligando, el complejo del receptor unido al ligando regula de nuevo la transcripción de los genes adyacentes.

Los mineralocorticoides y los glucocorticoides ejercen una profunda influencia sobre una gran cantidad de funciones fisiológicas en virtud de sus diversos papeles en el crecimiento, desarrollo, y mantenimiento de la homeostasia. Las acciones están mediadas por el MR y el GR, que comparten aproximadamente un 94% de homología en sus respectivas regiones de unión al ADN, y aproximadamente un 57% de homología en sus respectivos dominios de unión a ligando. Kino y col., J. of Endocrinology, 169, 437-445 (2001). En tejidos viscerales, tales como el riñón y el intestino, MR regula la retención del sodio, la excreción del potasio, y el equilibrio del agua en respuesta a la aldosterona. Además, la expresión de MR en el cerebro parece desempeñar un papel en el control de la excitabilidad neuronal, en la regulación de la retroalimentación negativa del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, y en los aspectos cognitivos del rendimiento en el comportamiento. Castren y col., J. of Neuroendocrinology, 3, 461-466 (1993). GR, que se expresa de forma ubicua en casi todos los tejidos y sistemas orgánicos, es crucial para la integridad de la función del sistema nervioso central y el mantenimiento de la homeostasia cardiovascular, metabólica, e inmune. Kino y col., J. of Endocrinology, 169, 437-445 (2001).

Las elevaciones en los niveles de aldosterona, o la estimulación en exceso de los receptores mineralocorticoides, están vinculadas a algunos trastornos fisiológicos o estados patológicos que incluyen, síndrome de Conn, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento en la retención del sodio, aumento en la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento en la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis de miocardio, infarto de miocardio, síndrome de Barter, y trastornos asociados con un exceso en el nivel de catecolamina. Hadley, M.E., ENDOCRINOLOGY, 2ª Ed., pp. 366-381, (1988); y Brilla y col., Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 25 (5), pp. 563-575 (1993). Adicionalmente, se han implicado de manera creciente niveles elevados de aldosterona con la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En la ICC, el corazón dañado estimula mecanismos hormonales en otros órganos en respuesta a las reducciones que se pretenden en el flujo sanguíneo y en la tensión sanguínea que se observan en la ICC. En particular, el riñón activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que produce un aumento en la producción de aldosterona por las cápsulas adrenales, que, a su vez, promueve la retención de agua y sodio, la pérdida de potasio y un edema adicional. Aunque históricamente se ha creído que la aldosterona participaba en la etiología de la ICC solo como resultado de sus efectos de retención de sales, algunos estudios recientes han implicado elevados niveles de aldosterona con acontecimientos en tejidos y órganos extraadrenales, tales como fibrosis de miocardio y vascular, daño vascular directo, y disfunción baroreceptora. Pitt y col., New Eng. J. Med.; 341: 709-717 (1999). Estos hallazgos son particularmente significativos porque aunque antiguamente se pensaba que los inhibidores

enzimáticos convertidores de la angiotensina (ACE) anulaban completamente la producción de aldosterona, se cree en la actualidad que suprimen solo transitoriamente la producción de aldosterona, que se ha demostrado que se produce en tejidos extraadrenales que incluyen el corazón y la vasculatura. Weber, *New Eng. J. Med.*, 341: 753-755 (1999); Fardella y Miller, *Annu. Rev. Nutr.*; 16: 443-470 (1996).

5 Se ha confirmado la implicación de la aldosterona actuando vía MR sobre la ICC en el estudio RALES (Estudio Aleatorizado de Evaluación de la Aldactona) recientemente completado. Pitt y col., *New Eng. J. Med.*, 341: 709-717 (1999). El estudio RALES ha demostrado que el uso de AldactonaTM (espironolactona), un antagonista de MR competitivo bien conocido, en combinación con un tratamiento normalizado de la ICC, redujo la mortalidad relacionada con cardiopatía en un 30% y la frecuencia de hospitalización en un 35% en pacientes que padecían ICC
10 avanzada. Sin embargo, el tratamiento con espironolactona se ha asociado también con efectos secundarios tales como sangrado gástrico, diarrea, azotemia, acidosis metabólica hiperclorémica, una acidosis de los túbulos renales de tipo 4, náuseas, ginecomastia, disfunción eréctil, hiperpotasemia, y periodos menstruales irregulares. De esta manera, el receptor mineralocorticoide representa una diana viable para el tratamiento de la ICC solo o en combinación con tratamientos convencionales de la ICC, tales como vasodilatadores (inhibidores ACE), inotrópicos (digoxina), diuréticos, o beta bloqueantes. Serían particularmente deseables moléculas, preferiblemente no esteroides, que se unieran al receptor mineralocorticoide y modularan la actividad del receptor sin los correspondientes efectos secundarios de los tratamientos actuales

Recientemente, se han implicado también bloqueantes selectivos de la aldosterona en el tratamiento de la aterosclerosis. S. Keider, y col., *Cardiovascular Pharmacology* 41 (6), 955-963 (2003). Finalmente, la solicitud PCT internacional publicada WO 02/17895 da a conocer que los antagonistas de la aldosterona son útiles en el
20 tratamiento de sujetos que padecen de una o más disfunciones cognitivas que incluyen, pero no se limitan a psicosis, trastornos cognitivos (tales como perturbaciones de la memoria), trastornos del humor (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad, y trastornos de la personalidad.

Se han implicado también los glucocorticoides (por ejemplo, cortisol, corticoesterona, y cortisona), y el receptor glucocorticoide, en la etiología de una variedad de trastornos fisiológicos o estados patológicos. Por ejemplo, la hiposecreción de cortisol está implicada en la patogénesis de la enfermedad de Addison y puede dar como resultado debilidad muscular, aumento en la pigmentación de la melanina de la piel, pérdida de peso, hipotensión, e hipoglucemia. Por otra parte, se ha correlacionado una excesiva o prolongada secreción de corticoides con el síndrome de Cushing y puede dar también como resultado obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa,
30 hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, y polidipsia. Hadley, M.E., *ENDOCRINOLOGY*, 2^a Ed., pp. 366-381, (1988). Además, la patente de los Estados Unidos N^o. 6.166.013, publicada el 26 de diciembre de 2000, da a conocer agentes selectivos de GR que podrían modular la actividad de GR y, de esta manera, ser útiles en el tratamiento de la inflamación, el rechazo del tejido, la autoinmunidad, neoplasias tales como leucemias y linfomas, síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal aguda, hiperplasia adrenal congénita, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de las líneas de células mieloides, proliferación/apoptosis inmune, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de la citoquina Th1/Th2, enfermedad renal crónica, ictus y lesión de la médula espinal, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperplasia, insuficiencia adrenal aguda, insuficiencia adrenal primaria crónica, insuficiencia adrenal secundaria, hiperplasia adrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia, y síndrome de Little. La patente de los Estados Unidos N^o 6.166.013 da a conocer
40 también que los moduladores de GR son especialmente útiles en los estados patológicos que implican inflamación sistémica tal como enfermedad inflamatoria del intestino, lupus sistémico eritematoso, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre del heno, rinitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa crónica autoinmune, trasplante de órganos, hepatitis, y cirrosis; y que estos compuestos moduladores de GR se han utilizado como inmunoestimulantes, represores, y como agentes de cicatrización de heridas y de reparación de tejidos.

Además, la patente de los Estados Unidos N^o 6.166.013 da a conocer también que los moduladores de GR han encontrado uso también en una variedad de enfermedades tóxicas tales como alopecia inflamatoria del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, lupus discoide eritematoso, quistes inflamados, dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, lupus sistémico eritematoso, dermatomiositis, fascitis eosinófila,
50 policondritis recidivante, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangiomas capilares, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, liquen plano, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso, acné, hirsutismo, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, y linfoma cutáneo de linfocitos T.

En consecuencia, resulta claro que un ligando que tiene afinidad por los receptores nucleares de las hormonas esteroides, y particularmente por MR y/o GR, podría utilizarse para modular (es decir, reprimir, antagonizar, agonizar, antagonizar de forma parcial, agonizar de forma parcial) la actividad receptora y la expresión del gen diana, afectando de estas forma una gran cantidad de funciones fisiológicas relacionadas con alteraciones en los niveles de las hormonas esteroides y/o actividad receptora de la hormona esteroide. A este respecto, dichos ligandos podrían ser útiles para tratar un amplio intervalo de trastornos fisiológicos susceptibles a la modulación del receptor nuclear de la hormona esteroide.
60

- Las referencias publicadas en la literatura dan a conocer moléculas de derivados de indol útil para una amplia gama de indicaciones desde agentes electroluminiscentes a agentes contra incrustaciones marinas. Además, se han dado a conocer también compuestos derivados de indol que tienen utilidad farmacológica como, entre otros, moduladores del receptor 5HT-6 de la serotonina, agentes anticoagulantes, antiangiogénicos, antiparasíticos, inhibidores de la integrina, inhibidores de la fosfolipasa, antagonistas del receptor endotelial, antiarrítmicos, y antagonistas de la dopamina. De manera sorprendente, sin embargo, y de acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto una serie de compuestos derivados de indol no esteroideos, particularmente, derivados bicíclicos indol sustituidos, con afinidad por los receptores nucleares de las hormonas esteroideas, y particularmente por MR y GR. Dichos compuestos podrían modular la actividad del receptor nuclear y, por tanto, tienen utilidad en el tratamiento de trastornos fisiológicos relacionados con alteraciones en el nivel de las hormonas esteroideas y/o alteraciones en la actividad del receptor nuclear de hormonas. Además, dichos compuestos podrían satisfacer una necesidad largamente sentida y continuada de intervenciones farmacéuticas seguras y eficaces sin los correspondientes efectos secundarios de los agentes de tipo esteroideo. Por tanto sigue a continuación el tratamiento de los trastornos relacionados con las hormonas esteroideas.
- Las siguientes referencias describen ejemplos del estado de la técnica al que se refiere a la presente invención.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 96/19458 y las Patentes de los estados Unidos N^{os} 5.696.130, 5.994.544; 6.017.924 y 6.121.450 dan a conocer análogos de derivados de quinolina como moduladores del receptor de las hormonas esteroideas.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 00/06137 y la Patente de los Estados Unidos N^o 6.166.013 dan a conocer compuestos de trifenilmetano como moduladores del receptor de glucocorticoides.
- La Patente de los Estados Unidos N^o 6.147.066 da a conocer compuesto del receptor anti-mineralocorticoides para uso en el síndrome de abstinencia de fármacos.
- Las patentes de los Estados Unidos N^{os} 6.008.210 y 6.03.708 dan a conocer compuestos de espirolactona, tales como espirolactona y epoximexrenona, con afinidad por el receptor mineralocorticoide para uso en el tratamiento de la fibrosis de miocardio.
- La Solicitud PCT internacional Publicada WO 02/17895 da a conocer que los antagonistas de la aldosterona son útiles en el tratamiento de sujetos que padecen de una o más disfunciones cognitivas.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 02/09683 da a conocer bloqueantes de la aldosterona útiles para tratar los trastornos de la inflamación.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 02/051832 da a conocer heterocicloalquilindoles como ligandos de 5HT-6.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 02/016348 da a conocer moléculas derivadas de indol como agentes antiangiogénicos.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 02/012227 da a conocer moléculas de heteroarilo bicíclico de nueve y diez miembros como inhibidores de la angiogénesis.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 01/058893 da a conocer propionatos de indol-3-ilo como inhibidores de la integrina.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 99/43672 da a conocer derivados de indol como inhibidores de la enzima fosfolipasa.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 98/42696 y los miembros de la familia relacionados dan a conocer inhibidores de la óxido nítrico sintasa.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 97/43260 y los miembros de la familia relacionados dan a conocer derivados de indol útiles como antagonistas del receptor de la endotelina.
- La Solicitud PCT Internacional Publicada WO 96/03377 y los miembros de la familia relacionados dan a conocer compuestos heterocíclicos útiles como efectores alostéricos de los receptores muscarínicos.
- La Patente europea EP683166 da a conocer 1-(3-indolilalquil)-4-(3-indolil) piperidinas como agonistas o antagonistas de la dopamina.
- Las Patentes japonesas JP 05339565 y JP 3229654 dan a conocer derivados de indol para dispositivos electroluminiscentes.
- La Patente de los Estados Unidos N^o 5.342.547 da a conocer derivados de indol para controlar el incrustamiento bajo el agua.

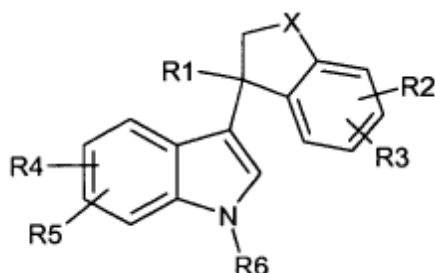
Whitehead y Whitesitt, Journal of Medicinal Chemistry (1974), 17(12), 1298-304 dan a conocer los efectos de los sustituyentes lipófilos sobre las propiedades biológicas de los indoles.

La solicitud de patente internacional en tramitación PCT/US04/00017 da a conocer agentes derivados de indol como moduladores del receptor mineralocorticoide y glucocorticoide.

- 5 La solicitud PCT internacional publicada WO 03/078394 da a conocer derivados de dihidroindol-2-ona como moduladores del receptor nuclear de las hormonas esteroides.

Resumen de la invención

10 La presente invención se dirige al descubrimiento de determinados compuestos derivados de indol que, tal como se define a continuación, son moduladores de los receptores nucleares de las hormonas esteroides y, por tanto, pueden tener utilidad como agentes farmacéuticos. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula.



Fórmula I

en la que,

X representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$

- 15 R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), alquil-heterociclo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-NH (C_1-C_4) alquilamina, o alquil (C_1-C_4)-N,N-dialquilamina (C_1-C_4);
 R^2 representa hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_4), heterociclo o heterociclo sustituido;
 R^3 representa hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_4), heterociclo, o heterociclo sustituido;
 R^4 representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), $\text{NH SO}_2\text{R}^7$, NHCOR^8 , o COR^9 ;
20 R^5 representa hidrógeno o halo;
 R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
 R^7 representa alquilo (C_1-C_4), arilo, $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alquilamina, o N,N-(C_1-C_4) dialquilamina;
 R^8 representa alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), o arilalcoxi (C_1-C_4); y
 R^9 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);
25 R^{10} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_7);
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, y anteriormente, para uso en el tratamiento de un trastorno fisiológico sensible a la modulación del receptor nuclear de las hormonas esteroides. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen el síndrome de Conn, hiperaldosterismo primario y secundario, aumento en la retención del sodio, aumento en la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento en la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis de miocardio, infarto de miocardio, aterosclerosis, síndrome de Bartter, trastornos asociados con niveles de catecolamina en exceso, insuficiencia cardiaca congestiva diastólica y sistólica (ICC), enfermedad vascular periférica, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascites, varices esofágicas, Enfermedad de Addison, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de melanina de la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, Síndrome de Cushing, obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, trastornos autoinmunes, rechazo de tejido asociado con trasplante de órganos, neoplasias tales como leucemias y linfomas, insuficiencia adrenal aguda, hiperplasia adrenal congénita, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de líneas de células mieloides, proliferación/apoptosis inmune, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de la citoquina Th1/Th2, enfermedad renal crónica, ictus y lesión de médula espinal, hipercalcemia, hiperglucemia, insuficiencia adrenal aguda, insuficiencia adrenal primaria crónica, insuficiencia adrenal secundaria, hiperplasia adrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia, y síndrome de Little, inflamación sistémica, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus sistémico eritematoso, lupus discoide eritematoso, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis exfoliativa, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa crónica autoinmune, hepatitis, cirrosis, alopecia inflamatoria de cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, quistes inflamados, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, dermatomiositis, fascitis eosinófila, policondritis recidivante, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1,

hemangiomas capilares, liquen plano, eritema nodoso, acné, hirsutismo, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, linfoma cutáneo de linfocitos T, psicosis, trastornos cognitivos (tales como perturbaciones de la memoria), trastornos del humor (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad, y trastornos de personalidad.

5 Como un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, y anteriormente, para el uso en el tratamiento de un trastorno fisiológico sensible a la modulación del receptor mineralocorticoide o glucocorticoide. Como un aspecto más particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de un trastorno fisiológico susceptible de antagonismo del receptor mineralocorticoide o glucocorticoide. Como un aspecto incluso más particular, la presente
10 invención proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento y anteriormente para uso en el tratamiento de la hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), insuficiencia cardiaca congestiva sistólica y/o diastólica, aterosclerosis, artritis reumatoide o inflamación.

Como un aspecto separado, la presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula I para el uso en la modulación de un receptor nuclear de las hormonas esteroides. De forma más particular, la presente invención
15 proporciona un compuesto de Fórmula I para el uso en la modulación del receptor mineralocorticoide o glucocorticoide. Aún de forma más particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento y anteriormente para el uso en la antagonización del receptor mineralocorticoide o glucocorticoide.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmula I, que incluyen cualquier sal y sus hidratos farmacéuticamente aceptables, que comprenden un compuesto de Fórmula I en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente invención abarca también novedosos intermedios, y procedimientos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de un trastorno fisiológico sensible a la modulación del receptor nuclear de las hormonas esteroides. De forma más particular, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva, la aterosclerosis, la artritis reumatoide o la inflamación. Además, adicionalmente, la presente invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno fisiológico sensible a la modulación del receptor nuclear de las hormonas esteroides. De forma más particular, la presente invención
25 proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva, la aterosclerosis, la artritis reumatoide o la inflamación.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I con afinidad por los receptores nucleares de las hormonas esteroides, particularmente MR y/o GR, que podrían utilizarse para modular (es decir, reprimir, antagonizar, agonizar, antagonizar de forma parcial, agonizar de forma parcial), la actividad del receptor nuclear y la expresión del gen diana, afectando de estas forma las funciones fisiológicas relacionadas con los niveles de las hormonas esteroides y/o la actividad del receptor de las hormonas esteroides. A este respecto, se cree que los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento o la prevención de una gran cantidad de trastornos fisiológicos susceptibles de modulación del receptor nuclear de las hormonas esteroides. De esta manera, el tratamiento o la prevención de trastornos fisiológicos susceptibles de modulación del receptor nuclear de las hormonas esteroides constituyen otra realización importante de la presente invención. Como un aspecto particular, la presente invención proporciona compuestos útiles como moduladores del receptor mineralocorticoide o glucocorticoide. Como un aspecto más particular, la presente invención proporciona compuestos útiles como antagonistas del receptor mineralocorticoide o glucocorticoide.

Como un experto en la materia entenderá, algunos de los compuestos útiles para la presente invención pueden estar disponibles para la formulación del profármaco. Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un compuesto de Fórmula I que se ha modificado estructuralmente de tal manera que el profármaco *in vivo* se convierte, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica, oxidativa, reductora o enzimática, en la molécula parenteral ("fármaco") que se proporciona por la Fórmula I. Dichos profármacos pueden ser, por ejemplo, derivados de éster metabólicamente lábiles del compuesto parenteral donde dicha molécula parenteral soporta un grupo de ácido carboxílico. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de profármacos adecuados son bien conocidos por un experto en la materia.

55 Se entiende también que muchos de los moduladores del receptor nuclear de las hormonas esteroides de la presente invención pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables, de tal manera que, se incluyen sales farmacéuticamente aceptables en el alcance de la presente invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento incluye aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un mineral o ácido orgánico o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente

aceptable. Se conocen dichas sales como sales de adición de ácido y adición de base. El lector experto entiende además entiende además que las formas salinas de los compuestos farmacéuticos se usan comúnmente debido a que se cristalizan más fácilmente, o se purifican más fácilmente a menudo, que cuando existen las bases libres. En todos los casos, se contempla el uso de los compuestos farmacéuticos de la presente invención como sales en la descripción en el presente documento. Por tanto, se entiende que cuando los compuestos de Fórmula I son capaces de formar sales, las sales e isoformas de los mismos farmacéuticamente aceptables están abarcadas en los nombres proporcionados en el presente documento.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, yodhidrato, diyodhidrato, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, acetato de fenilo, propionato de fenilo, butirato de fenilo, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato-mandelato y similares. Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como amonio o hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen de esta manera hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto preparado de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son indistintas. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superpuestas entre sí. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen diferente configuración en un único centro quiral se denominan en el presente documento como "epímeros". Los términos "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

El término "enriquecimiento enantiomérico", tal como se usa en el presente documento se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente de expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o ee que se encuentra utilizando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

donde E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. De esta manera, si la relación inicial de los dos enantiómeros es de 50:50, de tal manera que está presente en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 50:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 25%. Sin embargo, si la relación final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Se prefiere un ee de más del 90%, se prefiere más un exceso ee mayor de un 95%, y se prefiere de forma más especial un ee de más del 99%. Una persona normalmente experta en la materia determina fácilmente en enriquecimiento enantiomérico utilizando técnicas y procedimientos normalizados, tales como gas o una cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna quiral. La elección de la columna quiral adecuada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación de la pareja enantiomérica está perfectamente comprendida entre los conocimientos de una persona normalmente experta en la materia. Además, un experto en la materia puede resolver los enantiómeros de los compuestos de Fórmula I utilizando técnicas normalizadas bien conocidas en la materia, tales como las descritas por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden, por tanto, existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden producirse como racematos, mezclas de enantiómeros, y como enantiómeros individuales así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los mencionados racematos, enantiómeros, y diastereómeros están comprendidos en el alcance de la presente invención. Una persona normalmente experta en la materia puede, por ejemplo, resolver los enantiómeros de los compuestos proporcionados por la presente invención utilizando las técnicas normalizadas tales como las descritas por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Los términos "R" y "S" se utilizan en el presente documento como se usan comúnmente en química orgánica para denotar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (recto) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupo según la dirección de las agujas del reloj (de la más alta a la segunda más baja) cuando se observa a lo largo del enlace desde el carbono quiral hacia el grupo de prioridad más baja. El término "S" (izquierda), se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupo en la dirección contraria de las agujas del reloj (más alta a la segunda más baja) cuando se observa a lo largo del enlace desde el carbono quiral hacia el grupo de prioridad más baja. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente el número atómico). Una lista parcial de prioridades y una discusión de la estereoquímica están contenidas en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.

Una persona normalmente experta en la materia puede preparar estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los dados a conocer por Eliel y Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, Capítulo 7; Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization; y por Collet y Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. Se pueden preparar, por ejemplo, los estereoisómeros y enantiómeros específicos mediante síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida enantiomérica y geoméricamente puros, o enantiomérica o geoméricamente enriquecidos. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos se pueden resolver y recuperar mediante técnicas tales como la cromatografía sobre fases estacionarias quirales, resolución enzimática o recristalización fraccionada de las sales de adición formadas por reactivos útiles para este fin.

Además, como apreciará una persona normalmente experta en la materia, los compuestos de la presente invención que contienen un doble enlace carbono-carbono pueden existir como isómeros geométricos. Se utilizan habitualmente dos procedimientos para diseñar los isómeros específicos, el procedimiento "cis-trans" y el procedimiento "E y Z", cuyos procedimientos designan un isómero particular basándose en si los grupos unidos a cada uno de los átomos de carbono del etileno son iguales o diferentes. En March, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1992, Capítulo 4 se encuentra una discusión acerca del isomerismo geométrico y de la nomenclatura de isómeros específicos. La presente invención contempla y proporciona todos los mencionados isómeros geométricos, así como las mezclas de los isómeros individuales.

Como una persona normalmente experta en la materia apreciará, los grupos protectores de oxígeno o de nitrógeno adecuados se utilizan según sea necesario. Los grupos protectores de oxígeno o nitrógeno adecuados, tal como se usa en el presente documento, se refieren a aquellos grupos previstos para proteger o bloquear el grupo de oxígeno o nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. La adecuabilidad del grupo protector de oxígeno o nitrógeno utilizado dependerá de las condiciones que se empleen en las etapas de reacción posteriores para las que se requiere protección, y se encuentra comprendido en el conocimiento de una persona normalmente experta. Los grupos protectores comúnmente utilizados adecuados para la práctica de la presente invención se dan a conocer en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición" por Theodora Greene, Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C₁-C₄)" se refiere a una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similar. Se entiende que el término "alquilo (C₁-C₄)" está incluido en la definición de "alquilo (C₁-C₆)".

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C₁-C₁₀)" se refiere a una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 10 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-2-butilo, heptilo, 2,2-dimetil-3-pentilo, 2-metil-2-hexilo, octilo, 4-metil-3-heptilo y similares. Se entiende que los términos "alquilo (C₁-C₄)" y "alquilo (C₁-C₆)" se incluyen en la definición de "alquilo (C₁-C₁₀)".

Como se usa en el presente documento, los términos "Me", "Et", "Pr", "i-Pr", "Bu" y "t-Bu" se refieren a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi (C₁-C₄)" se refiere a un átomo de oxígeno que soporta una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, y similares. Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi (C₁-C₆)" se refiere a un átomo de oxígeno que soporta una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente, de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-liutoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y similares. Se entiende que el término "alcoxi (C₁-C₄)" se incluye dentro de la definición de "alcoxi (C₁-C₆)".

Como se usa en el presente documento, el término “hidroxialquilo (C₁-C₄)” se refiere a una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos que soporta un grupo hidroxilo unido a uno de los átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, el término “hidroxialquilo (C₁-C₆)” se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente, de 1 a 6 átomos de carbono que soporta un grupo hidroxilo unido a uno de los átomos de carbono. Se entiende que el término “hidroxialquilo (C₁-C₄)” se incluye en la definición de hidroxialquilo (C₁-C₆). Tal como se usa en el presente documento, el término “hidroxialcoxi (C₁-C₄)” se refiere a un átomo de oxígeno que soporta una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono, que soporta además un grupo hidroxilo unido a uno de los átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, el término “hidroxialcoxi (C₁-C₆)” se refiere a un átomo de oxígeno que soporta una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 6 átomos de carbono, que soporta además un grupo hidroxilo unido a uno de los átomos de carbono. Se entiende que el término “hidroxialcoxi (C₁-C₄)” está incluido en la definición de “hidroxialcoxi (C₁-C₆)”

Como se usa en el presente documento, los términos “halo”, “haluro” o “hal” de “Hal” se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, a no ser que se especifique de otra forma en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo (C₁-C₄)” se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono que soporta uno o más grupos unidos a uno o más átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo (C₁-C₆)” se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 6 átomos de carbono que soporta uno o más grupos halo unidos a uno o más de los átomos de carbono. Se entiende que el término “haloalquilo (C₁-C₄)” está incluido en la definición de “haloalquilo (C₁-C₆)”. Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxi (C₁-C₄)” se refiere a un átomo de oxígeno que soporta una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono, que soporta además uno o más grupos halo unidos a uno o más de los átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxi (C₁-C₆)” se refiere a un átomo de oxígeno que soporta una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente, de 1 a 67 átomos de carbono, que soporta además uno o más grupos halo unidos a uno o más de los átomos de carbono. Se entiende que el término “haloalcoxi (C₁-C₄)” está incluido en la definición de “haloalcoxi (C₁-C₆)”.

Como se usa en el presente documento, el término “alquenilo (C₂-C₆)” se refiere a una cadena alifática insaturada, lineal o ramificada, monovalente, que tiene de 2 a seis átomos de carbono y que tiene un doble enlace. Los grupos alquenilo (C₂-C₆) típicos incluyen etenilo (conocido también como vinilo, 1-metiletlenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, y similares.

Como se usa en el presente documento el término “alquinilo (C₂-C₆)” se refiere a una cadena alifática insaturada, lineal o ramificada, monovalente que tiene de dos a seis átomos de carbono y que tiene un triple enlace. Los grupos alquinilo (C₂-C₆) típicas incluyen propinilo, etinilo, y similares.

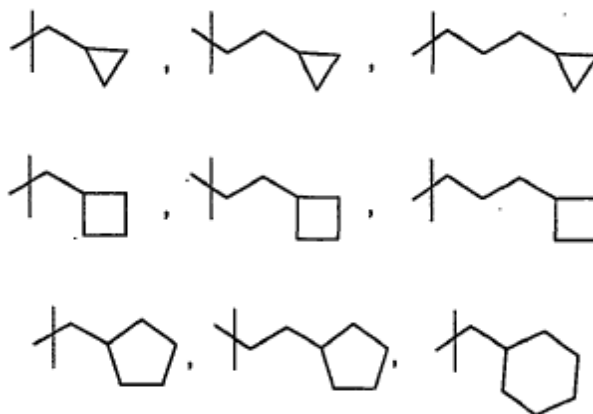
Como se usa en el presente documento, el término “acilo” se refiere a un hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) unido a un grupo carbonilo. Los grupos acilo típicos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, y caproilo.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico monovalente que contiene uno o más anillos de fenilo fusionados o no fusionados, e incluye, por ejemplo, fenilo, 1 o 2-naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres restos, preferiblemente uno o dos, escogidos entre el grupo que consiste en halo, amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo-S-(C₁-C₄)

Como se usa en el presente documento, el término “arilalcoxi (C₁-C₆) (o “alcoxiarilo (C₁-C₆)” se refiere a un átomo de oxígeno que soporta una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 6 átomos de carbono, donde dicha cadena alifática, a su vez, soporta un grupo arilo. Los ejemplos de “arilalcoxi (C₁-C₆)” incluyen benciloxi, feniletoxi, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo (C₃-C₁₀)”, se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo saturado compuesta por uno o más anillos fusionados o no fusionados que contienen de tres a diez átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo (C₃-C₁₀) típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, y similares. “Cicloalquilo (C₃-C₇)” se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo saturado compuesta por uno o más anillos fusionados o no fusionados que contienen de tres a siete átomos de carbono. Se entiende que la definición de “cicloalquilo (C₃-C₇)” está incluida en la definición de “cicloalquilo (C₃-C₁₀)”. El término “cicloalquilo (C₃-C₇) sustituido” se refiere a un grupo “cicloalquilo (C₃-C₇)” opcionalmente sustituido con uno o más restos escogidos entre el grupo de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-cicloalquil-(C₃-C₁₀)alquilarilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), N, N (C₁-C₆) dialquilamina, NH (C₁-C₆) alquilamina, alquil (C₁-C₄)-NN-C₁-C₆ dialquilamina, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

Como se usa en el presente documento, el término “alquil (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₇)” se refiere a una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene un cicloalquilo (C₃-C₇) unido a la cadena alifática. Incluidos en el término “alquil (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₇)” están los siguientes:

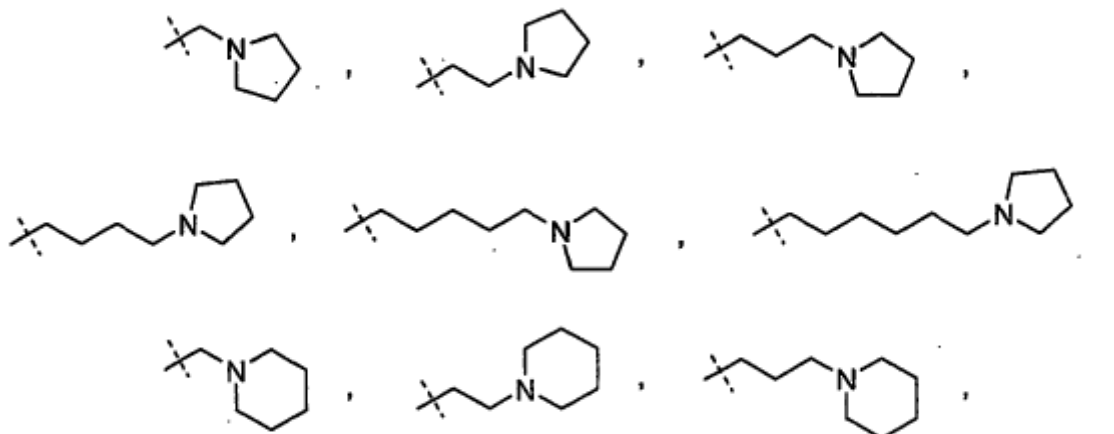


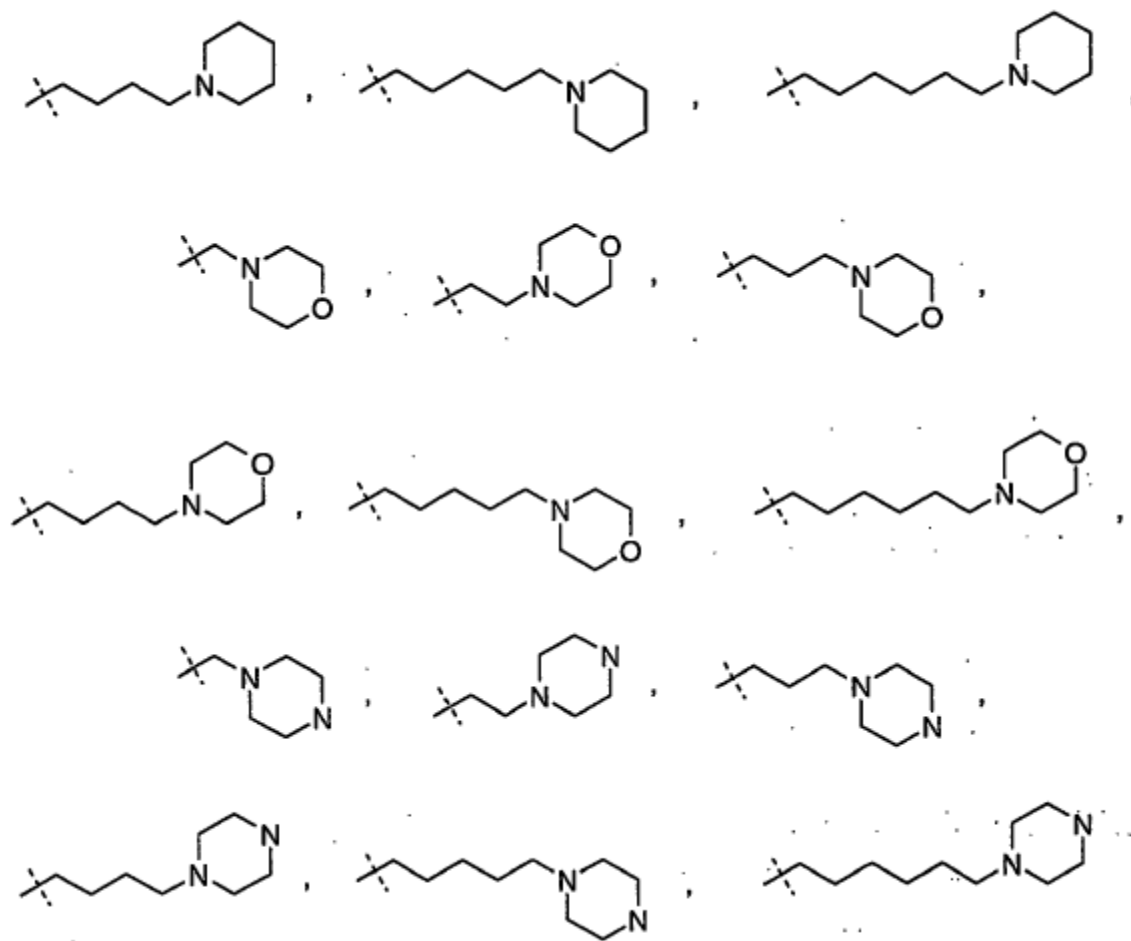
y similares. Tal como se usa en el presente documento, el término “alquil (C₁-C₄) cicloalquilo (C₃-C₇) sustituido se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono que soporta un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) opcionalmente sustituido unido a la cadena alifática.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo” se refiere a un anillo de cinco o seis miembros saturado o insaturado, que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre, y nitrógeno. Se entiende que los átomos restantes son carbono y que el heterociclo puede estar unido en cualquier punto que proporcione una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterociclo incluye
- 10 tiofenilo, furanilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridiazinilo, triazinilo, imidazolilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, pirimidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piranilo, tiomorfolinilo, y similares.

El término “heterociclo sustituido” representa un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o dos restos escogidos entre el grupo que consiste en halo, amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo-S-(C₁-C₄).

- 15 Como se usa en el presente documento, el término “alquil-heterociclo (C₁-C₄)” se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene un grupo heterociclo unido a la cadena alifática. Los ejemplos de “alquil-heterociclo (C₁-C₄)” incluyen:





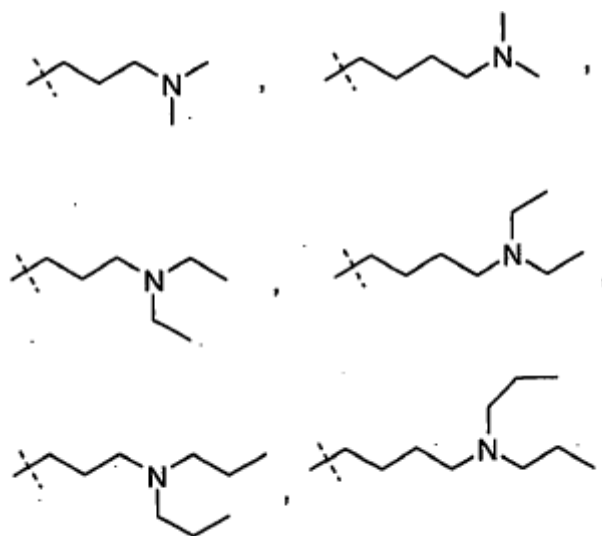
y similares.

El término "heterociclo sustituido con alquilo (C₁-C₄)" se refiere a una cadena alifática saturada lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono que soporta un grupo heterociclo opcionalmente sustituido unido a la cadena alifática.

5 Como se usa en el presente documento, el término "NH-(C₁-C₄) alquilamina" se refiere a un átomo de nitrógeno sustituido con cadenas alifáticas saturadas, lineales o ramificadas, monovalentes de 1 a 4 átomos de carbono. Incluidas en el término "NH-(C₁-C₄) alquilamina" están NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), -NH(CH₂CH₂CH₃), y similares.

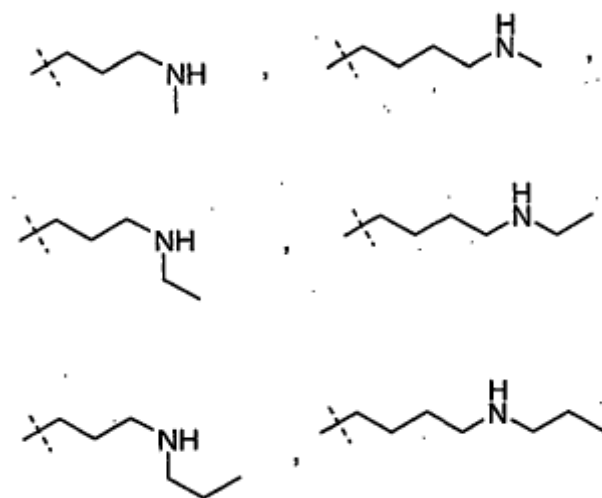
10 Como se usa en el presente documento, el término "N,N-(C₁-C₄) dialquilamina" se refiere a un átomo de nitrógeno sustituido con dos cadenas alifáticas saturadas lineales o ramificadas, monovalentes de 1 a 4 átomos de carbono. Incluidas en el término "N,N-(C₁-C₄) dialquilamina" están -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, N,N(CH₃)(CH₂CH₃), -N,N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃) y similares.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alquil (C₁-C₄)-N,N-(C₁-C₄) dialquilamina" se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene una N,N-(C₁-C₄) dialquilamina unida a la cadena alifática. Incluidos en el término "alquil (C₁-C₄)-N,N-(C₁-C₄) dialquilamina" son los siguientes:



y similares

- 5 Como se usa en el presente documento, el término “alquil (C₁-C₄)-NH(C₁-C₄) alquilamina” se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene una NH(C₁-C₄) alquilamina unida a la cadena alifática. Incluidos en el término “alquil (C₁-C₄)-NH(C₁-C₄) alquilamina” están los siguientes:



La designación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia delante fuera del plano de la página

La designación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia detrás fuera del plano de la página.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término “modulador del receptor nuclear de la hormona esteroide” se refiere a aquellos ligandos nucleares del receptor de la hormona que se unen a uno cualquiera de GR, MR, AR, ER, o PR, de la clase de receptores nucleares de la hormona, y tanto agonizan, antagonizan, agonizan de forma parcial, como antagonizan de forma parcial, la actividad del receptor.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término “receptor mineralocorticoide” o “MR” se refiere al subtipo de receptor mineralocorticoide, del tipo más grande de los receptores nucleares de hormonas, que se une a la hormona mineralocorticoide aldosterona, como su ligando análogo. El término “modulador del receptor mineralocorticoide” o “modulador mineralocorticoide” o “modulador MR”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos ligandos nucleares del receptor de hormonas que se unen al subtipo del receptor glucocorticoide y modulan (es decir, agonizan, antagonizan, agonizan de forma parcial, o antagonizan de forma parcial) la actividad del receptor.

- 20 Como se usa en el presente documento, “trastorno susceptible a la modulación del receptor nuclear de hormonas” se refiere a cualquier trastorno fisiológico, de cualquier origen, que se sabe o que se piensa que es sensible a la administración de un modulador (es decir, agonista, antagonista, agonista parcial, o antagonista parcial) de un receptor nuclear de las hormonas esteroideas. Dichos trastornos incluyen el síndrome de Conn, el hiperaldosterismo

primario y secundario, un aumento en la retención del sodio, un aumento en la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento en la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis de miocardio, infarto de miocardio, aterosclerosis, Síndrome de Bartter, trastornos asociados con los niveles de catecolamina en exceso, insuficiencia cardiaca congestiva diastólica y sistólica (ICC), enfermedad vascular periférica, aterosclerosis, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascites, varices esofágicas, enfermedad de Addison, debilidad muscular, aumento en la pigmentación de la melanina de la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, trastornos autoinmunes, rechazo de tejidos asociado con trasplante de órganos, neoplasias tales como leucemias y linfomas, insuficiencia adrenal aguda, hiperplasia adrenal congénita, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de las líneas de células mieloides, proliferación/apoptosis inmune, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de la citoquina Th1/Th2, enfermedad renal crónica, ictus y lesión de médula espinal, hipercalcemia, hiperglucemia, insuficiencia adrenal aguda, insuficiencia adrenal primaria crónica, insuficiencia adrenal secundaria, hiperplasia adrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia, y síndrome de Little, inflamación sistémica, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus sistémico eritematoso, lupus discoide eritematoso, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis exfoliativa, urticaria, edema angioneurítico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa crónica autoinmune, hepatitis, cirrosis, alopecia inflamatoria del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, quistes inflamados, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, dermatomiositis, fascitis eosinófila, policondritis recidivante, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangiomas capilares, liquen plano, eritema nodoso, acné, hirsutismo, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, linfoma cutáneo de linfocitos T, psicosis, trastornos cognitivos (tales como perturbaciones de la memoria), trastornos del humor (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad, y trastornos de la personalidad.

Como se usa en el presente documento, el término “insuficiencia cardiaca congestiva” (ICC) o “cardiopatía congestiva” se refiere a una patología del sistema cardiovascular donde el corazón es incapaz de bombear de forma eficaz un volumen adecuado de sangre para cumplir los requisitos de los tejidos y sistemas de órganos del cuerpo. Normalmente, la ICC se caracteriza por insuficiencia ventricular izquierda (disfunción sistólica) y acumulación de fluido en los pulmones, atribuyéndose la causa subyacente a uno o más estados patológicos del corazón o cardiovasculares que incluyen enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiaca valvular, y cardiomiopatía. El término “insuficiencia cardiaca congestiva diastólica” se refiere a un caso de ICC caracterizado por el deterioro de la capacidad del corazón de relajarse y llenarse con sangre correctamente. De manera inversa, el término “insuficiencia cardiaca congestiva sistólica” se refiere a un estado de la ICC caracterizado por el deterioro en la capacidad del corazón de contraerse y eyectar sangre de manera adecuada.

Como apreciará un experto en la materia, los trastornos fisiológicos pueden presentarse como una dolencia “crónica”, o un episodio “agudo”. El término “crónico”, tal como se usa en el presente documento, significa una dolencia de progreso lento y continuidad duradera. Como tal, una dolencia crónica se trata cuando se diagnostica y se imparte un tratamiento continuado a lo largo del curso de la enfermedad. De manera inversa, el término “agudo” significa un episodio o ataque exacerbado, de corta duración, seguido por un periodo de remisión. De esta manera, el tratamiento de los trastornos fisiológicos contempla los episodios agudos y las dolencias crónicas. En un episodio agudo, el compuesto se administra al inicio de los síntomas y se detiene la administración cuando desaparecen los síntomas. Tal como se ha descrito anteriormente, una dolencia crónica se trata a lo largo del curso de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un mamífero, tal como un ratón, jerbo, cobaya, perro o ser humano. Se entiende, sin embargo, que el paciente preferido es un ser humano. Tal como se usa en el presente documento, los términos “que trata”, “tratamiento”, o “tratar”, significa cada uno aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas resultantes tanto sobre una base temporal como permanente, y evitar, retrasar la aparición, o invertir la progresión de la gravedad de los síntomas resultantes del trastorno indicado. Como tal, los usos de esta invención abarcan la administración terapéutica y profiláctica.

Como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad o dosis del compuesto tras una administración de dosis única o múltiple al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente en diagnóstico o tratamiento. El médico encargado de hacer el diagnóstico puede determinar fácilmente una cantidad eficaz, así como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad eficaz o de la dosis del compuesto administrado, el médico a cargo del diagnóstico tiene en cuenta numerosos factores, que incluyen, pero no se limitan a; la especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad implicada, la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado; el uso de una medicación simultánea; y otras circunstancias relevantes.

Una dosis diaria típica contendrá de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de cada compuesto utilizado en el presente procedimiento de tratamiento. Preferiblemente, la dosis diaria será de

aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de forma más preferible de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg.

La administración oral es una ruta preferida de administración de los compuestos empleados en la presente invención, tanto administrados solo, como en una combinación de compuestos capaces de actuar como moduladores del receptor mineralocorticoide. La administración oral, sin embargo, no es la única ruta, ni incluso la única ruta preferida. Otras rutas preferidas de administración incluyen las rutas transdérmica, percutánea, pulmonar, intravenosa, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o intrarrectal. Cuando el modulador del receptor nuclear de las hormonas esteroides se administra como una combinación de compuestos, uno de los compuestos se puede administrar mediante una ruta, tal como una ruta oral, y el otro se puede administrar mediante la ruta transdérmica, percutánea, pulmonar, intravenosa, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual, o intrarrectal, según requieran las circunstancias concretas. La ruta de administración puede variarse de cualquier manera, limitada por las propiedades físicas, de los compuestos y la comodidad del paciente y el cuidador.

Los compuestos empleados en la presente invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que incorporan los compuestos de Fórmula I son importantes realizaciones de la presente invención. Dichas composiciones pueden tener una forma física que sea farmacéuticamente aceptable, pero se prefieren particularmente las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral. Dichas composiciones farmacéuticas contienen, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, tal como se describe en el presente documento y anteriormente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y sus hidratos, cuya cantidad eficaz está relacionada con la dosis diaria del compuesto que se va a administrar. Cada unidad de dosificación puede contener la dosis diaria de un compuesto dado, o puede contener una fracción de la dosis diaria, tal como la mitad o la tercera parte de la dosis. La cantidad de cada compuesto que está contenido en cada unidad de dosificación depende de la identidad del compuesto concreto escogido para el tratamiento, y otros factores tales como la indicación para la cual se proporciona. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de tal manera que proporcionen una liberación rápida, mantenida, o retrasada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos. La siguiente discusión proporciona los procedimientos típicos para preparar composiciones farmacéuticas que incorporan los compuestos de la presente invención. Sin embargo, no se pretende que lo siguiente que limite de forma alguna el alcance de las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención.

Las composiciones se formulan de forma preferible en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación entre aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg de cada compuesto individualmente o en una única forma de dosificación unitaria, de forma más preferible aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, 25 mg). El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificaciones unitarias para un paciente, conteniendo cada una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente.

Los ingredientes inertes y la manera de formulación de las composiciones farmacéuticas son convencionales. Los procedimientos usuales de formulación utilizados en la ciencia farmacéutica se pueden utilizar aquí. Se pueden utilizar todos los tipos usuales de composiciones, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, pulverizaciones o polvos intranasales, comprimidos gruesos, supositorios, parches transdérmicos y suspensiones. En general, las composiciones contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% de los compuestos en total, dependiendo de las dosis deseadas y del tipo de composición que se va a utilizar. La cantidad del compuesto, sin embargo, se define mejor que la "cantidad eficaz", esto es, la cantidad de cada compuesto que proporciona la dosis deseada al paciente que necesita de dicho tratamiento. La actividad de los compuestos empleados en la presente invención no depende de la naturaleza de la composición, por tanto, las composiciones se escogen y se formulan únicamente por conveniencia y economía.

Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un diluyente adecuado y rellenando la cantidad adecuada de la mezcla en cápsulas. Los diluyentes usuales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y celulosa microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas en grano, y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se preparan mediante compresión directa, mediante granulación en húmedo, o mediante granulación en seco. Sus formulaciones incorporan normalmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes tales como desintegrantes así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidones, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Los aglutinantes de comprimidos típico son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Son también convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. Pueden servir también como aglutinantes polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Los comprimidos están a menudo revestidos con azúcar como aroma y un sellador. Los compuestos se pueden formular también como comprimidos masticables, utilizando en la formulación grandes cantidades de sustancias de

buen sabor tales como manitol, que es una práctica bien establecida en la actualidad. También se utilizan ahora con frecuencia formulaciones del tipo de comprimidos para disolución instantánea para asegurar que el paciente consume la forma de dosificación, y para evitar la dificultad al tragar objetos que resulta una complicación para algunos pacientes.

- 5 Es a menudo necesario un lubricante en la formulación del comprimido para evitar que el comprimido se perfore y adhiera en la matriz. El lubricante se escoge entre dichos sólidos deslizantes como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los desintegradores de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen hasta que el comprimido se rompe y se libera el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. De forma más particular, se pueden utilizar, por ejemplo, almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas intercambiadoras de cationes, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítrico y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato de sodio.

Se utilizan a menudo formulaciones entéricas para proteger un principio activo de los contenidos fuertemente ácidos del estómago. Dichas formulaciones se crean revistiendo una forma de dosificación sólida con una película de un polímero que es insoluble en entornos ácidos, y soluble en entornos básicos. Las películas a modo de ejemplo son acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

20 Cuando se desea administrar el compuesto como un supositorio, se pueden utilizar las bases usuales. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que se puede modificar mediante la adición de ceras para aumentar ligeramente su punto de fusión. Las bases de supositorio miscibles en agua comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, que tienen también amplio uso.

Los parches transdérmicos se han convertido recientemente en elementos populares. Normalmente comprenden una composición resinosa donde se disolverán los fármacos, o se disolverán parcialmente, que se mantiene en contacto con la piel mediante una película que protege la composición. Han aparecido muchas patentes en el campo de forma reciente. Se encuentran también en uso otras composiciones de parches más complicadas, particularmente, aquellas que tienen una membrana perforada con innumerables poros a través de los cuales se bombean los fármacos mediante la acción osmótica.

Una persona normalmente experta en la materia entiende que los procedimientos que se han descrito anteriormente se pueden aplicar también fácilmente al procedimiento de tratamiento de los trastornos fisiológicos susceptibles de modulación del receptor nuclear de las hormonas esteroides, y particularmente a la insuficiencia cardiaca congestiva.

Aspectos particulares de los compuestos y usos de la invención

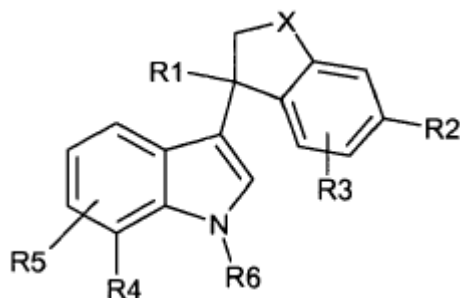
La siguiente lista muestra diversos agrupamientos de sustituyentes particulares de los compuestos de Fórmula I. Se entenderá que los compuestos de Fórmula I que tienen dichos sustituyentes particulares, y los procedimientos que emplean dichos compuestos representan aspectos particulares de la presente invención. Se entenderá adicionalmente que cada uno de estos agrupamientos de sustituyentes particulares se puede combinar con otros agrupamientos proporcionados para crear otros aspectos particulares adicionales de los compuestos de la presente invención.

Por tanto, un aspecto particular de la presente invención es aquel donde el compuesto de fórmula I es uno en el que:

- 40 (a) X representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$;
 (b) X representa $-\text{CH}_2-$;
 (c) X representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; o
 (d) X representa $-\text{CH}_2\text{O}-$;
 (e) R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxil(C_1-C_4)alquilo, halo(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alquil-heterociclo, alquil (C_1-C_4)-NH(C_1-C_4)alquilamina, o (C_1-C_4)alquil-N,N-(C_1-C_4)dialquilamina;
 45 (f) R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxil(C_1-C_4)alquilo, halo(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alquil-heterociclo, (C_1-C_4)alquil-NH(C_1-C_4)alquilamina, o (C_1-C_4)alquil-N,N-(C_1-C_4)dialquilamina;
 (g) R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, o isopropilo;
 (h) R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo;
 50 (i) R^1 representa metilo o etilo;
 (j) R^1 representa hidrógeno o (C_3-C_7)cicloalquilo;
 (k) R^1 representa (C_3-C_7)cicloalquilo;
 (l) R^1 representa ciclopropilo;
 (m) R^1 representa hidrógeno o hidroxil(C_1-C_4)alquilo;
 55 (n) R^1 representa hidroxil(C_1-C_4)alquilo;
 (o) R^1 representa 3-hidroxipropilo;

- (p) R¹ representa hidrógeno o (C₁-C₄)alquil-heterociclo;
- (q) R¹ representa alquil (C₁-C₄)-heterociclo;
- (r) R¹ representa 3-morfolino-4-il propilo
- 5 (s) R¹ representa hidrógeno o haloalquilo (C₁-C₄);
- (t) R¹ representa halo(C₁-C₄)alquilo;
- (u) R¹ representa 3-iodopropilo;
- (v) R¹ representa hidrógeno o alquil (C₁-C₄)-NH(C₁-C₄)alquilamina;
- (w) R¹ representa alquil (C₁-C₄)-NH(C₁-C₄)alquilamina;
- (x) R¹ representa 3-metilaminopropilo;
- 10 (y) R¹ representa hidrógeno o (C₁-C₄)alquil-N,N-(C₁-C₄)dialquilamina;
- (z) R¹ representa (C₁-C₄)alquil-N,N-(C₁-C₄)dialquilamina; o
- (aa) R¹ representa 3-dimetilaminopropil.
- (bb) R² representa hidrógeno, halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, heterociclo, o heterociclo sustituido;
- (cc) R² representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, o heterociclo;
- 15 (dd) R² representa hidrógeno, flúor, cloro, o bromo;
- (ee) R² representa hidrógeno o flúor;
- (ff) R² representa flúor;
- (gg) R² representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, o isopropilo;
- (hh) R² representa hidrógeno o heterociclo;
- 20 (ii) R² representa pirrazolilo; o
- (jj) R₂ representa hidrógeno;
- (kk) R³ representa hidrógeno, flúor, cloro, o bromo;
- (ll) R³ representa hidrógeno, flúor, o cloro;
- (mm) R³ representa hidrógeno o flúor;
- 25 (nn) R³ representa flúor; o
- (oo) R³ representa hidrógeno;
- (pp) R⁴ representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), NHSO₂R⁷, NHCOR⁸ en la que R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), o COR⁹ en la que R⁹ representa alquil (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
- (qq) R⁴ representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), NHSO₂R⁷, NHCOR⁸ en la que R⁸ representa metilo, etilo, metoxi, o etoxi, o COR⁹ en la que R⁹ representa metilo, etilo, metoxi, o etoxi;
- 30 (rr) R⁴ representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), NHSO₂R⁷, NHCOR⁸ en la que R⁸ representa metilo o metoxi, o COR⁹ en la que R⁹ representa metilo o metoxi;
- (ss) R⁴ representa hidrógeno, halo, amino, nitro, (C₁-C₄)alquilo, alcoxi (C₁-C₄), o NH SO₂R⁷;
- (tt) R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, nitro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o NHSO₂R⁷;
- 35 (uu) R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, o nitro;
- (w) R⁴ representa flúor, cloro, bromo, amino, o nitro;
- (ww) R⁴ representa flúor, cloro, o bromo;
- (xx) R⁴ representa amino o nitro;
- (yy) R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, o etoxi;
- 40 (zz) R⁴ representa metilo, etilo, metoxi, o etoxi;
- (aaa) R⁴ representa metilo o etilo;
- (bbb) R⁴ representa metoxi o etoxi;
- (ccc) R⁴ representa hidrógeno o NH SO₂R⁷;
- (ddd) R⁴ representa hidrógeno o NH SO₂R⁷ en la que R⁷ representa (C₁-C₄)alquilo, arilo, o N,N-(C₁-C₄)
- 45 dialquilamina;
- (eee) R⁴ representa hidrógeno, NHSO₂CH₃, NHSO₂CH₂CH₃, NHSO₂(C₆H₅), o NHSO₂N(CH₃)₂;
- (fff) R⁴ representa NHSO₂CH₃, o NHSO₂CH₂CH₃;
- (ggg) R⁴ representa NHSO₂CH₃; o
- (hhh) R⁴ representa hidrógeno.
- 50 (iii) R⁵ representa hidrógeno, flúor, o cloro;
- (jjj) R⁵ representa hidrógeno.
- (kkk) R⁶ representa hidrógeno, metilo, o etilo;

Además, como otra realización particular más de la presente invención, los compuestos de fórmula I tienen la siguiente configuración

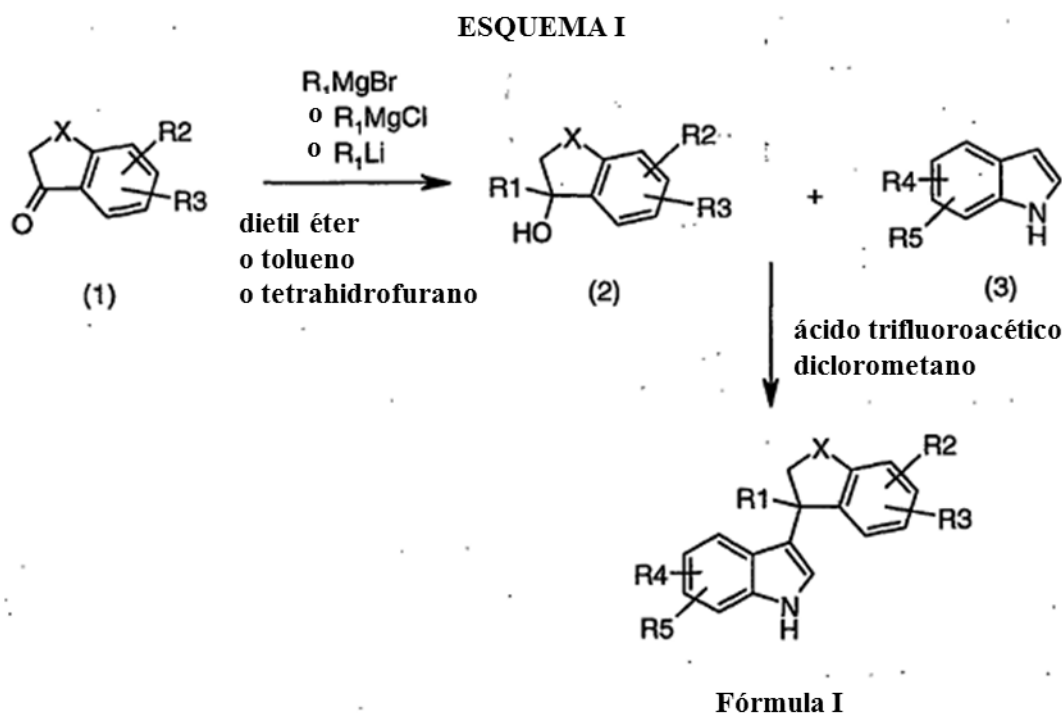


Fórmula I

- 5 Además, se entenderá que cuando X representa $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, o $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$ tanto uno de los heteroátomos, como el carbono de dichos grupos se puede unir directamente al anillo de fenilo fusionado.

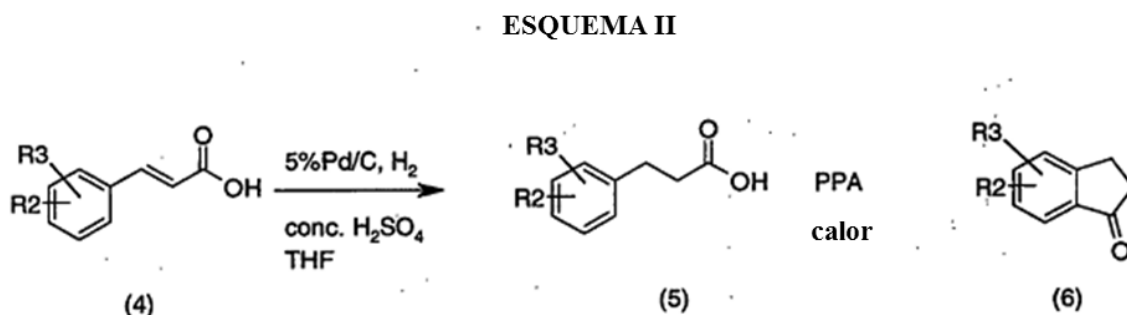
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar químicamente, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas que se muestran en los siguientes Esquemas. Sin embargo no se pretende que la siguiente discusión sea limitante del alcance de la presente invención de ninguna manera. Por ejemplo, las etapas sintéticas específicas de las rutas descritas en el presente documento se pueden combinar de diferentes maneras, o con etapas de diferentes Esquemas, para preparar compuestos adicionales de Fórmula I. Además, debe reconocerse que la secuencia en la cual las reacciones sintéticas tienen lugar no está implicada y se puede llevar a cabo de cualquier manera para conseguir el producto final deseado. Todos los sustituyentes, a no ser que se indique otra cosa, son como se ha definido anteriormente. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la materia. Otros reactivos y materiales de partida necesarios pueden realizarse mediante procedimientos que se seleccionan a partir de las técnicas normalizadas de la química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a la síntesis de los compuestos similares estructuralmente conocidos, y los procedimientos descritos en las siguientes Preparaciones y Ejemplos, que incluyen algunos procedimientos novedosos. Además, una persona normalmente experta en la materia apreciará que muchos reactivos necesarios de los materiales de partida se pueden obtener fácilmente a partir de suministradores comerciales.

Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de índoles adecuadamente sustituidos o no sustituidos con el carbinol adecuadamente sustituido o no sustituido de acuerdo con los procedimientos que se describen generalmente en el Esquema I siguiente. Un experto en la técnica puede llevar a cabo fácilmente cualquier modificación posterior que se considere necesaria para producir el producto final de Fórmula I, incluyendo, pero sin limitarse a reacciones de desprotección. Los carbinoles adecuadamente sustituidos o no sustituidos utilizados en los siguientes procedimientos pueden comercializarse tanto de vendedores comerciales como prepararse a partir de cetonas adecuadamente sustituidas o no sustituidas, tal como se representa gráficamente en el Esquema I, utilizando los procedimientos conocidos en la técnica. Las cetonas para uso en los siguientes procedimientos se comercializan ya sea de suministradores comerciales, como se sintetizan tal como se describe en los Esquemas II a VII siguientes. Los índoles para el uso en los siguientes procedimientos se comercializan bien de suministradores comerciales, o bien se sintetizan de la manera que se describe en los Esquemas IX y X.



En el Esquema I, una cetona adecuadamente sustituida o no sustituida de la estructura general (1) se disuelve en un disolvente adecuado tal como dietil éter o tolueno o tetrahidrofurano. Un haluro de alquil magnesio o un reactivo de alquil litio se añade a continuación bajo nitrógeno a temperatura ambiente o a temperaturas inferiores y se deja proceder la mezcla de reacción de diez minutos a algunos días. A continuación se la reacción se desactiva utilizando un reactivo adecuado tal como una disolución acuosa de cloruro de amonio y se aísla el carbinol de la estructura general (2) utilizando técnicas comunes en la materia. La sustitución aromática electrófila se produce mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el indol adecuadamente sustituido o no sustituido (3), y el carbinol adecuadamente sustituido o no sustituido (2) se disuelven en primer lugar en un disolvente adecuado tal como diclorometano o ácido acético o metanol, tratándose a continuación con un ácido prótico o de Lewis adecuados tal como ácido trifluoroacético, trifluoruro eterato de boro, cloruro de hidrógeno o cloruro de aluminio. La reacción procede de cualquier manera entre diez minutos y algunos días dependiendo de la estabilidad de los materiales de partida. El producto de Fórmula I se puede aislar a continuación mediante procedimientos cromatográficos en fase normal o las técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la materia.

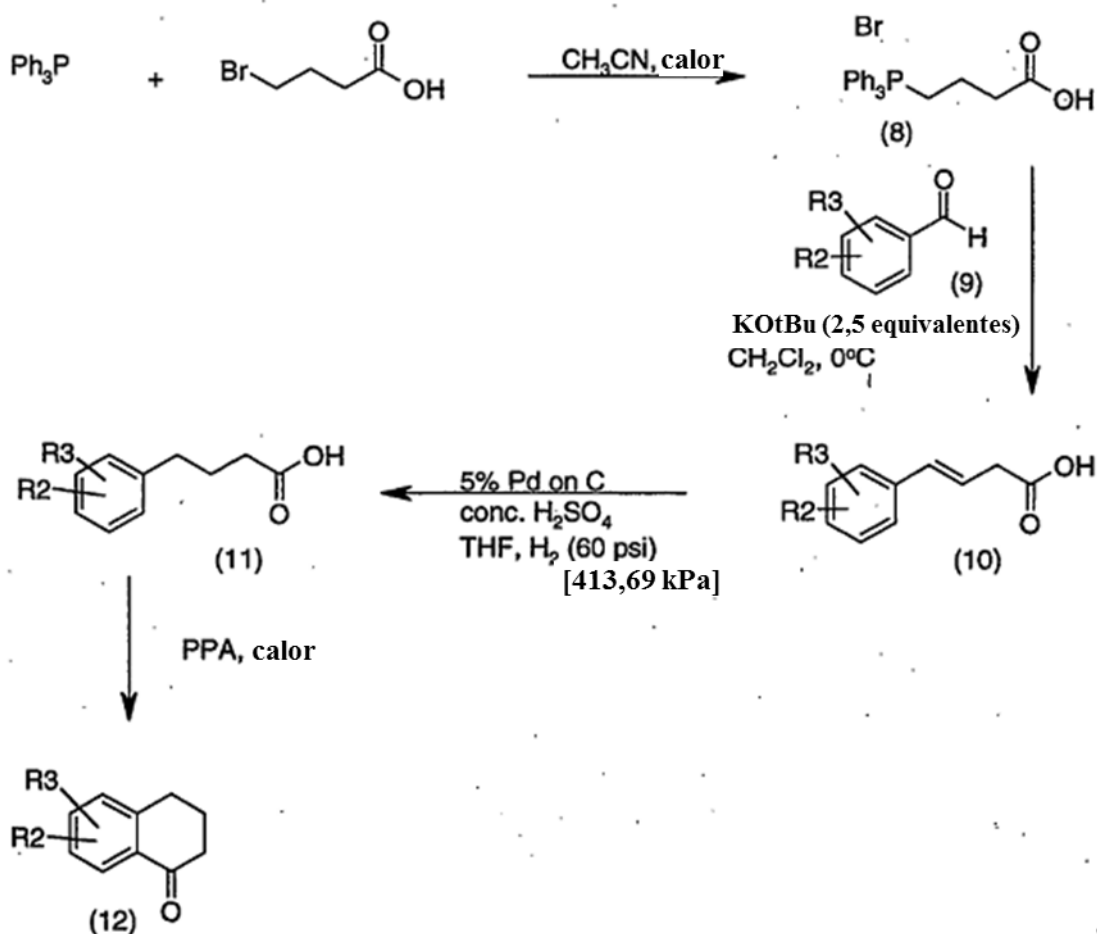
Las indanonas sustituidas o no sustituidas de la estructura general (6) en la que R^2 y R^3 pueden ser, de forma independiente, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, halo o el heterociclo 1 se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema II utilizando las técnicas comunes en la materia.



En el Esquema II, un ácido cinámico adecuadamente sustituido o no sustituido de la estructura general (4) se reduce utilizando los procedimientos conocidos en la materia. La hidrogenación puede producirse en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o ácido acético empleando, pero sin limitarse a, un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio u óxido de platino. La reacción tiene lugar en una atmósfera de

- hidrógeno a diversas presiones y temperaturas. La adición de dicho ácido tal como ácido sulfúrico concentrado puede facilitar la reacción. A continuación, el ácido 3-aril propiónico sustituido o no sustituido de la estructura general (5) puede ciclarse utilizando procedimientos comunes en la técnica tal como calentando el ácido cinámico sustituido o no sustituido reducido con ácido polifosfórico a diversas temperaturas con o sin un disolvente adecuado (Esquema II) para formar indanonas sustituidas o no sustituidas de la estructura general (6). De forma alternativa, (5) se puede activar por conversión con el correspondiente haluro o anhídrido de ácido utilizando un reactivo adecuado tal como cloruro de tionilo o anhídrido trifluoroacético y a continuación se cicla en la presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como tricloruro de aluminio o trifluoruro eterato de boro en un disolvente adecuado utilizando las técnicas y procedimientos comunes en la materia.
- 10 Se pueden sintetizar tetralonas sustituidas o no sustituidas de la estructura general (12) en la que R^2 y R^3 pueden ser, de forma independiente, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, halo o heterociclo de acuerdo con el Esquema III utilizando las técnicas comunes en la materia.

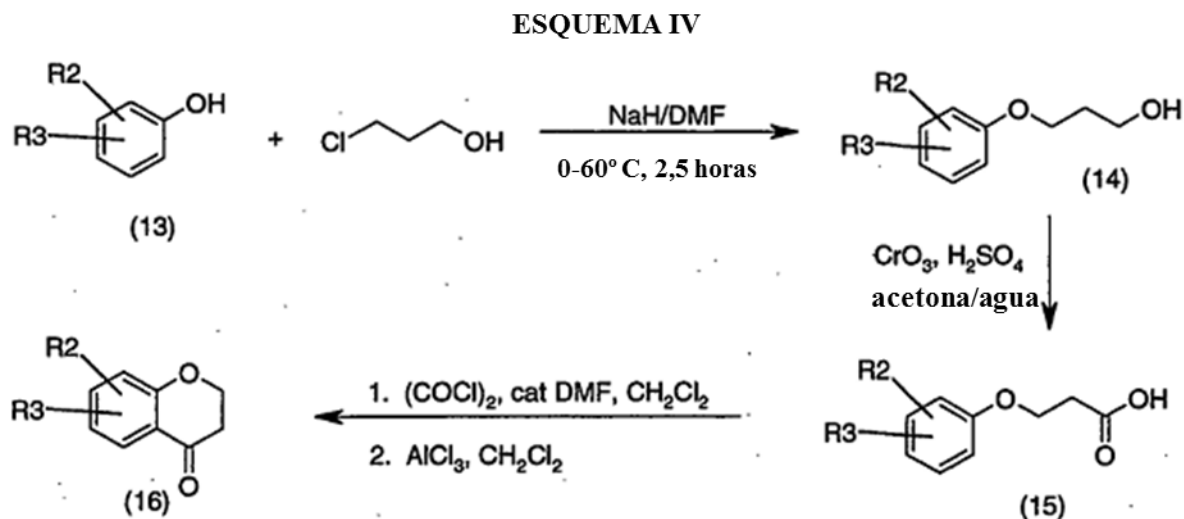
ESQUEMA III



- En el Esquema III, se puede hacer reaccionar trifetilfosfina con ácido 4-bromobutanoico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a diversas temperaturas para obtener el reactivo de Witing, bromuro de (2-carboxietil)-trifenilfosfonio (8). Como en el Esquema III, se puede utilizar bromuro de (2-carboxietil)-trifenilfosfonio (8) con un aldehído adecuadamente sustituido o no sustituido en la estructura general (9) en presencia de una base adecuada tal como *t*-butóxido de potasio o hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano a diversas temperaturas para obtener el ácido beta-gamma-butenico sustituido o no sustituido correspondiente (10) utilizando las técnicas comunes en la materia. El ácido beta-gamma-butenico aislado (10) puede ser una mezcla de isómeros *cis/trans* dependiendo de la sustitución del anillo de arilo, la base, el disolvente, y otras condiciones de reacción tales como la temperatura y la concentración de los reactivos. El ácido beta-gamma-butenico sustituido o no sustituido se puede utilizar en la siguiente etapa como una mezcla *cis/trans* o después de una separación cromatográfica. El ácido beta-gamma-butenico sustituido o no sustituido se puede hidrogenar a ácido 4-aril butenoico de estructura general (11) y ciclarse utilizando los mismos o similares procedimientos y condiciones conocidos en la técnica que se han descrito en el Esquema II anterior para obtener la tetralona sustituida o no

sustituida de estructura general (12).

Las 4-cromanonas sustituidas o no sustituidas de la estructura general (16) en la que R^2 y R^3 pueden ser, de forma independiente, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, halo o heterociclo, se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema IV utilizando técnicas comunes en la materia.



5

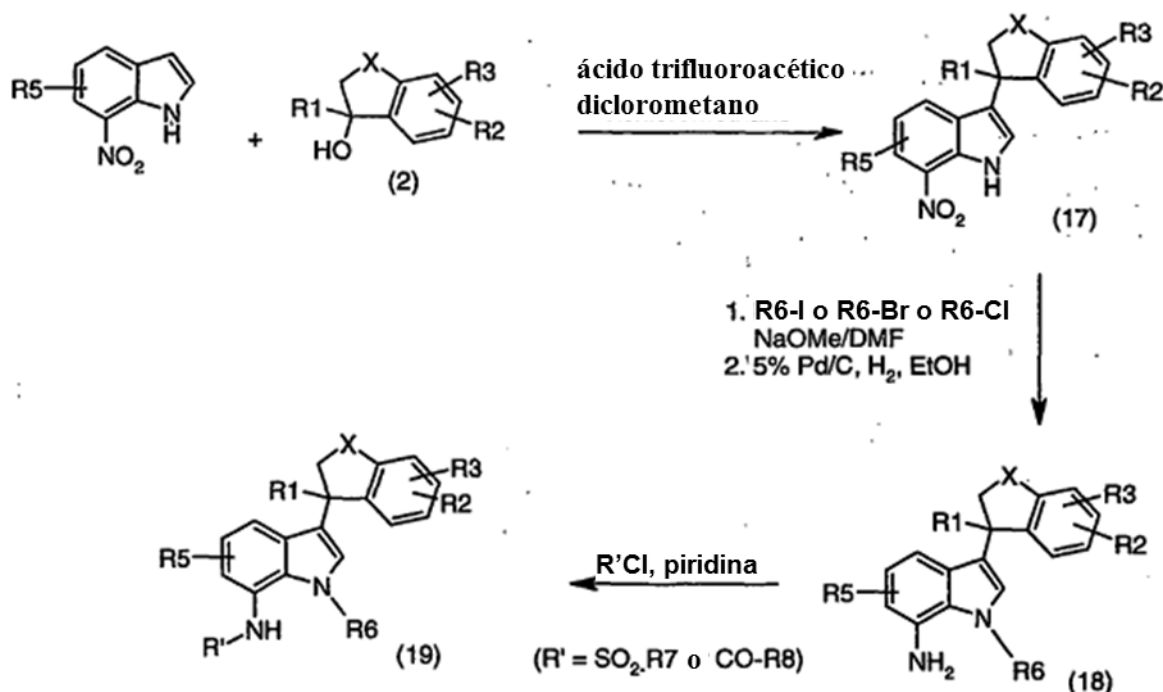
En el Esquema IV, un fenol adecuadamente sustituido o no sustituido se alquila con 3-cloro-1-propanol utilizando una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida. El alcohol resultante de estructura general (14) se puede aislar utilizando procedimientos normalizados conocidos en la técnica. El resto alcohol de (14) se puede oxidar utilizando procedimientos de oxidación normalizados comunes en la técnica tales como el trióxido de cromo en una disolución acuosa de ácido sulfúrico/acetona. El ácido resultante de estructura general (15) se puede convertir al correspondiente haluro de ácido utilizando los procedimientos conocidos en la técnica tales como cloruro de oxalilo en diclorometano con una cantidad catalítica de dimetilformamida. Se puede conseguir la acilación intramolecular del anillo de arilo en (15) utilizando un ácido de Lewis adecuado tal como tricloruro de aluminio para obtener la correspondiente cromanona de estructura general (16).

10

15

Los compuestos de Fórmula I en la que R^4 representa amino o un sustituyente derivado de amina tal como NHSO_2R^7 o NHCOR^8 (tal como se representa gráficamente mediante las estructuras (18) y (19) siguientes) se puede preparar de acuerdo con el Esquema V utilizando los procedimientos conocidos en la técnica.

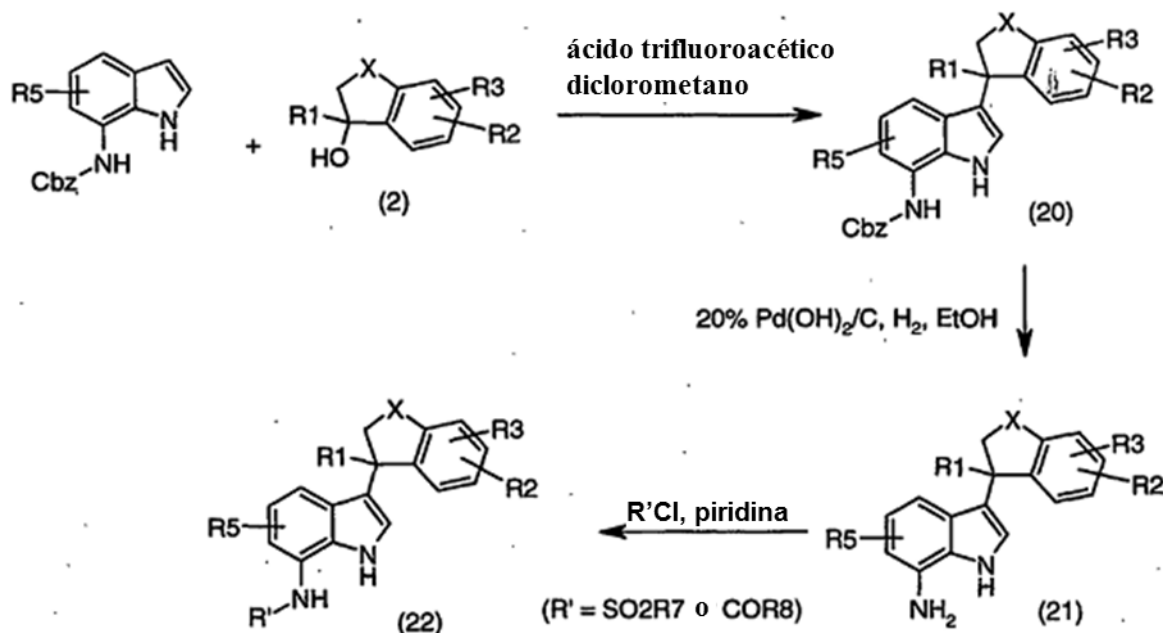
ESQUEMA V



Como se representa gráficamente en el Esquema V, se puede condensar un derivado de 7-nitroindol con un carbinol de la estructura general (2) utilizando las condiciones conocidas en la técnica que se han descrito en el anterior Esquema I. La alquilación/acilación/sulfonylación del átomo de nitrógeno del indol puede tener lugar en la presencia de un agente de alquilación/acilación/sulfonylación respectivamente adecuado tal como yoduro de metilo, cloruro de acetilo, o cloruro metanosulfonylo. Se puede utilizar también una base adecuada tal como metóxido de sodio o hidruro de sodio y un disolvente tal como dimetilformamida. El producto alquilado/acilado/sulfonylado se puede aislar utilizando técnicas normalizadas comunes en la materia, tales como elaboración acuosa, y una purificación cromatográfica. Se puede conseguir la reducción del grupo nitro utilizando los procedimientos conocidos en la técnica. El compuesto nitro puede disolverse en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, metanol, etanol, tetrahydrofurano, o ácido acético, a continuación se añade un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, o catalizador de Pearlman, u óxido de platino, y la mezcla resultante se hidrogena durante 10 minutos a 6 horas. Se pueden aislar los productos de la estructura general (18) utilizando las técnicas comunes. A continuación se puede alquilar/acilar/sulfonylar el átomo de nitrógeno de la anilina utilizando un agente de alquilación/acilación/sulfonylación adecuado y un disolvente/base adecuada tal como piridina. Se pueden añadir también codisolventes tales como tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido, o dimetilformamida.

En el Esquema VI, se proporcionan procedimientos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I en la que R⁴ representa amino o un derivado de amina.

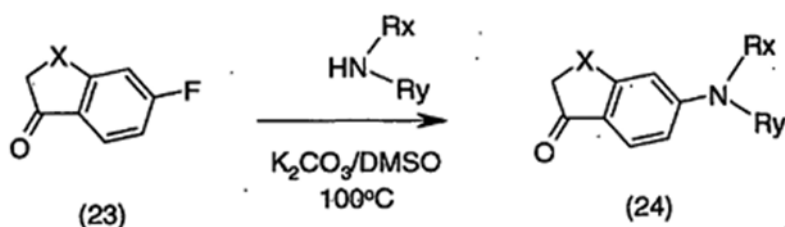
ESQUEMA VI



En el Esquema VI, un derivado de 7-aminoindol Cbz protegido (preparado de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema X, a continuación) se puede condensar con un carbinol de la estructura general (2) utilizando las condiciones conocidas en la materia que se han descrito en el anterior Esquema I. La eliminación del grupo protector de Cbz protegido en la estructura (20) se puede conseguir utilizando los procedimientos conocidos en la técnica. Se puede disolver el compuesto (20) en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, o ácido acético, a continuación se añade un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, o catalizador de Pearlman u óxido de platino, y la mezcla resultante se hidrogena utilizando las condiciones conocidas en la técnica. Los productos de la estructura general (21) se pueden aislar utilizando técnicas comunes. A continuación, el átomo de nitrógeno de la anilina se puede alquilar/acilar/sulfonylar utilizando un agente de alquilación/acilación/sulfonylación tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de acetilo y un disolvente/base adecuado, tal como piridina. Se pueden añadir también cosolventes tales como tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido, o dimetilformamida.

Se pueden preparar cetonas de la estructura general (24) de acuerdo con el Esquema VII utilizando los procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema VII, R^x y R^y pueden ser, de forma independiente, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o grupos acilo o parte de un anillo heterocíclico tal como imidazol, pirazol, pirrol, o morfolina, y similares.

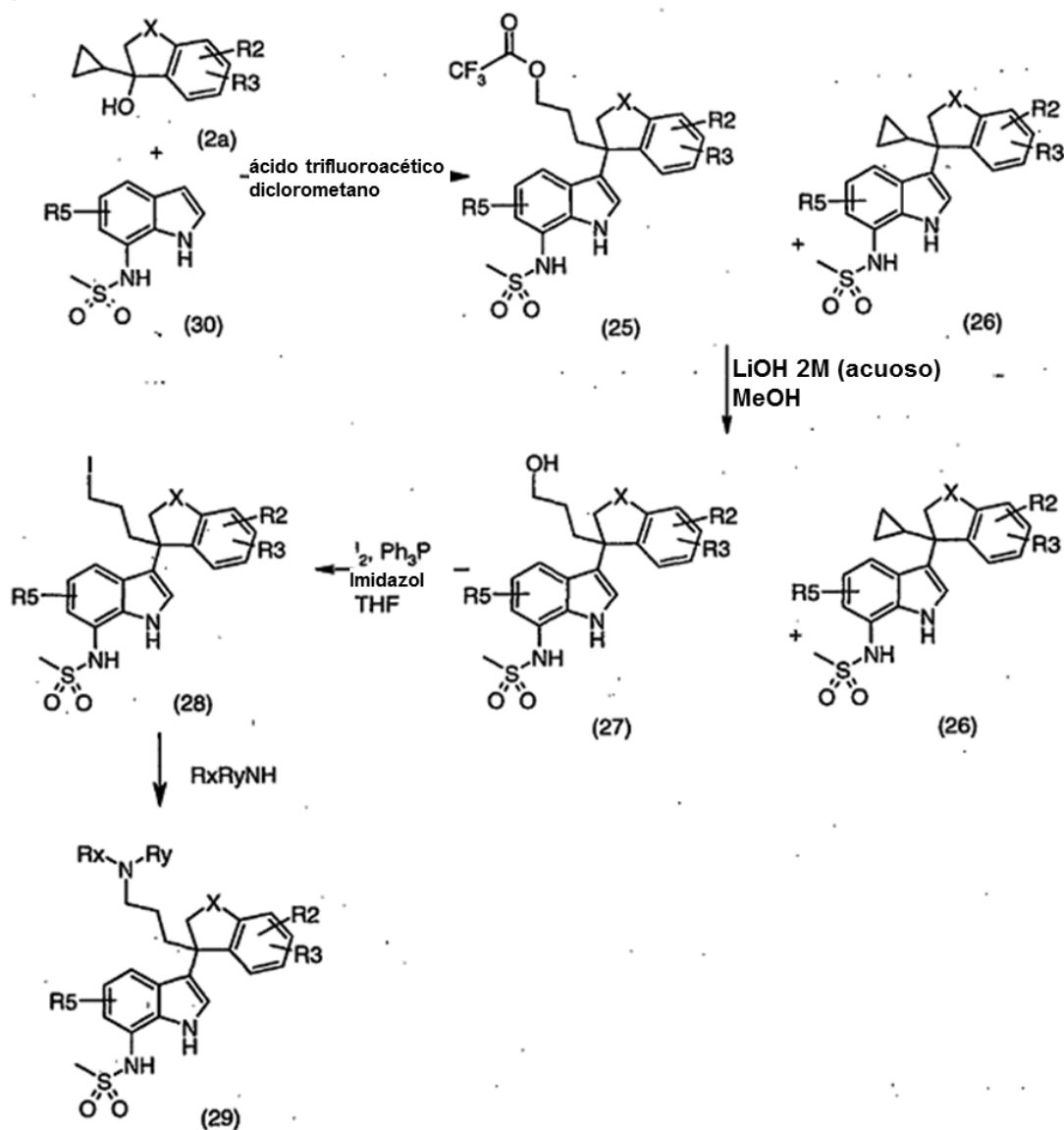
ESQUEMA VII



En el Esquema VII, se puede preparar una cetona de estructura (24) haciendo reaccionar un compuesto de estructura (23) en un disolvente adecuado tal como dimetil sulfóxido en la presencia de una base tal como carbonato de potasio y una amina o nitrógeno nucleófilo que contiene un heterociclo. La reacción tiene lugar a temperaturas de 100 grados Celsius a 300 grados Celsius dependiendo de la nucleofilia del átomo de nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula I en la que R¹ es, por ejemplo, un derivado de alquil-alquilamina (como se representa gráficamente mediante la estructura (29), siguiente), se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacción en el Esquema VIII. En el Esquema VIII, R^x y R^y pueden ser, de forma independiente, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o grupos acilo o parte de un anillo heterocíclico tal como imidazol, pirazol, pirrol, o morfolina, y similares.

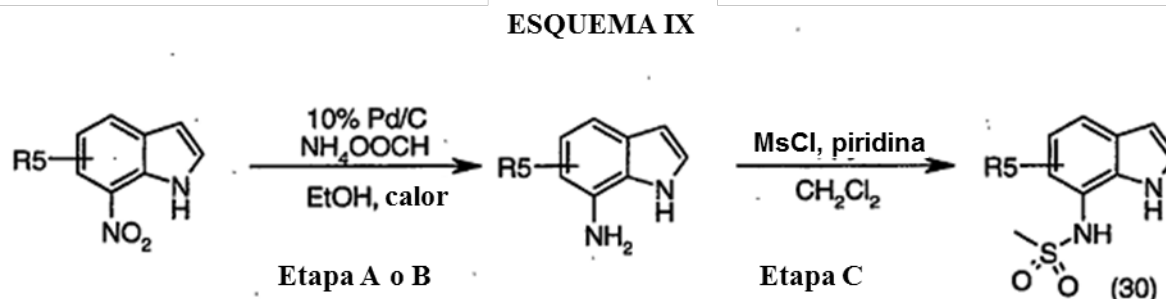
ESQUEMA VIII



En el Esquema VIII, el carbinol del ciclopropilo de la estructura (2a) se condensa con un derivado de N-(1H-indol-7-il)-metanosulfonamida (preparado de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema IX, a continuación) en las condiciones normalizadas que se han descrito anteriormente (Esquema I). Da como resultado una mezcla de éster de trifluoroacetato propilo (25) y el producto (26). Los compuestos (25) y (26) se pueden separar utilizando técnicas normalizadas tales como la cromatografía en fase normal o en fase inversa o continuada a la siguiente etapa como una mezcla. La hidrólisis del éster de TFA puede tener lugar en un disolvente adecuado tal como metanol utilizando una base adecuada tal como una disolución acuosa de hidróxido de litio. Se puede conseguir el aislamiento y la separación de (27) a partir de (26) utilizando las técnicas normalizadas comunes en la materia. El alcohol propílico (27) se puede convertir en el correspondiente haluro de propilo (28) utilizando las condiciones normalizadas de tipo Mitsunobu. Por ejemplo, se puede añadir un halógeno adecuado tal como yodo o bromo a una mezcla de trifenilfosfina e imidazol en tetrahidrofurano bajo nitrógeno para preparar el reactivo de Mitsunobu. A continuación se añade alcohol propílico (27) como un sólido o en solución en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita hasta la finalización. Se puede aislar el derivado de yoduro de propilo y purificarse utilizando las técnicas normalizadas tales como la elaboración acuosa y la cromatografía en fase normal. A continuación se puede convertir el derivado de yodo (28) en una amina secundaria o una amina terciaria haciendo reaccionar este con un exceso de amina tal como morfolina o dimetilamina. A continuación se puede hacer avanzar la reacción utilizando la amina como el disolvente o utilizando un cosolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. A continuación se pueden aislar las aminas de la estructura general (29) utilizando los procedimientos comunes en la

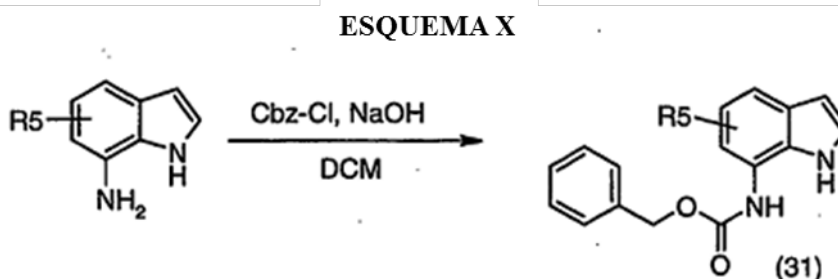
técnica.

El Esquema IX representa gráficamente la preparación de los derivados de la N-(1H-indol-7-il)-metanosulfonamida utilizando los procedimientos comunes en la técnica.



- 5 En el Esquema IX, Etapa A o B, se produce la reducción del grupo nitro mediante los procedimientos comúnmente empleados en la técnica. Por ejemplo, un derivado de 7-nitroindol (Etapa A) se disuelve en un disolvente adecuado tal como etanol, y se reduce mediante condiciones de hidrogenación, tal como Pd/C y una fuente de hidrógeno del tipo hidrógeno gas o formiato de amonio. La reacción puede producirse a temperatura ambiente a condiciones de reflujo y el producto se puede aislar mediante técnicas normalizadas tales como filtración o elaboración acuosa normalizada. De forma alternativa, (Etapa B), el derivado de 7-nitroindol se trata con un agente reductor, tal como dihidrato de cloruro, a temperaturas elevadas. La reacción puede proceder durante aproximadamente 1-24 horas. El producto se puede aislar mediante procedimientos conocidos en la materia, tales como elaboración acuosa normalizada, y purificarse mediante cromatografía. En el Esquema IX, Etapa C, el derivado de 7-aminoindol se disuelve en diclorometano y piridina, y se añade en cloruro de metanosulfonilo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un mínimo de seis horas. El producto de estructura (30) se puede aislar mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como elaboración acuosa normalizada, y se puede purificar mediante técnicas de cromatografía normalizadas.

- En el Esquema X, un derivado de 7-aminoindol está protegido con un grupo Cbz utilizando condiciones comunes en la materia. Por ejemplo, 7-aminoindol se disuelve en diclorometano, se añade disolución acuosa de hidróxido de sodio, seguida por cloruro de Cbz. Tras la finalización de la reacción, el producto de Cbz protegido (30) se aísla utilizando las técnicas conocidas en la materia.



Determinación de la actividad biológica:

- 25 Para demostrar que los compuestos de la presente invención tienen afinidad por los receptores nucleares de las hormonas esteroides, y que por tanto tienen la capacidad de modular los receptores nucleares de las hormonas esteroides, se han llevado a cabo los ensayos de unión de MR y GR solubles. Todos los ligandos, radioligandos, disolventes, y reactivos empleados en los ensayos de unión están fácilmente disponibles a partir de fuentes comerciales, o el técnico normalmente experto puede sintetizarlos fácilmente.

Ensayo de unión del receptor mineralocorticoide (Procedimiento 1)

- 30 El gen MR humano de longitud completa se clonó procedente de una biblioteca de ADNc de riñón humano o de cerebro humano. De manera breve, utilizando cebadores de oligonucleótidos sintéticos (Eli Lilly and Company, Indianápolis) dirigidos a los nucleótidos 20-54 y 3700-3666 del MR humano, se llevó a cabo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en condiciones normalizadas utilizando una biblioteca de ADNc humano. Se llevó a cabo la reacción de la PCR en un volumen final de 50 μ l que contenía aproximadamente 1 μ l de una disolución madre 50X de polimerasa; aproximadamente 1 μ l de una disolución madre 50X de dNTP; aproximadamente 5 μ l de un tampón de la PCR adecuado; aproximadamente 1 μ l de cada cebador; aproximadamente 5 μ l de una biblioteca de ADNc de

riñón humano o de cerebro humano; y aproximadamente 36 µl de agua. Se dejó desnaturalizar la reacción durante aproximadamente 30 segundos a 95 grados Celsius, hibridar durante aproximadamente 30 segundos a 55 grados Celsius, y extender durante aproximadamente 5 minutos a 72 grados Celsius, repitiéndose la secuencia durante un total de aproximadamente 35 ciclos. El producto de la PCR deseado (3,68 kb) se confirmó mediante electroforesis en gel y posteriormente se recortó del gel y se almacenó a aproximadamente -20 grados Celsius hasta la extracción. Para extraer el producto del ADNc a partir del gel de agarosa, se empleó el protocolo de extracción del gel QIAEX II (QIAGEN, Inc.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Tras la extracción, se clonó el ADNc en un vector de clonación adecuado (Zero Blunt TOPO PCR Cloning Kit (Invitrogen, Inc.) y un vector de transferencia pAcHLT-baculovirus (B.D./Pharminogen), a continuación se expresó en células SF9 de insecto, esencialmente de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Las células Sf9 se hacen crecer a una escala donde se obtuvieron cantidades en gramos de aglomerados celulares para un posterior uso en el ensayo de unión de MR. Los aglomerados de células cosechadas se lisaron mediante repetidos ciclos de congelación-descongelación (aproximadamente 4) en un tampón de lisis adecuado y a continuación se centrifugaron a aproximadamente $1 \times 10^3 G$ (guardándose el sobrenadante para futuros ensayos)

Se llevaron a cabo los ensayos de unión de MR en un volumen final total de aproximadamente 250 µl que contenía aproximadamente 20-25 µg de proteína y 0,5 nM de [3H]-aldosterona, junto a concentraciones variables del compuesto de ensayo/vehículo. El tampón de unión del ensayo consiste en molibdato de sodio 30 mM, TRIS-HCl 30 mM, fosfato de sodio 5 mM; pirofosfato de sodio 5 mM, y aproximadamente glicerol al 10%, pH = 7,5.

De manera breve, se prepararon los ensayos a TA en placas Falcon 3072 de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo 210 µl de tampón de unión, 10 µl de [3H]-aldosterona, 10 µl de compuesto de ensayo/vehículo y 20 µl del extracto de proteína del receptor resuspendido. Se llevó a cabo la incubación a 4 grados Celsius con agitación durante aproximadamente 16 horas. Alícuotas de 200 µl de cada incubación se filtraron sobre placas de 96 pocillos provistas de filtro de 0,45 micrómetros Millipore HA, prehumedecidas con TRIS_HCL 30 mM frío. Las placas se secaron por succión a vacío e inmediatamente se lavaron 3x con TRIS-HCl 30 mM frío. A continuación las placas se perforaron y se determinó la cantidad del complejo receptor-ligando mediante recuento por centelleo líquido utilizando 4 ml de un cóctel de centelleo líquido Ready Protein Plus TM.

Los valores de CI_{50} (definidos como la concentración de compuesto de ensayo necesario para disminuir la unión de [3H]-aldosterona en un 50%) se determinaron a continuación. Los valores de K_i para cada respectivo compuesto de ensayo se pueden calcular a continuación aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff tal como se describe en Cheng y col., Relationship Between The Inhibition Constant (K_i) and The Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction, Biochem. Pharmacol., 22:3099-31088; (1973).

Ensayo de unión del receptor glucocorticoide (Procedimiento 1)

Para demostrar la potencia de modulación de GR de los compuestos de la presente invención se ha empleado la siguiente fuente del receptor glucocorticoide. Se hacen crecer células A549 epiteliales de pulmón humano (ATCC) a una escala donde se obtuvieron cantidades en gramos de aglomerados celulares. Los aglomerados celulares cosechados se lavaron dos veces en solución salina tamponada con fosfato fría, se centrifugaron, y se volvieron a suspender en tampón de unión de ensayo frío. El tampón de unión del ensayo consiste en glicerol al 10%, Tris-HCl 50 mM (pH 7,2), cloruro de sodio 75 mM, cloruro de magnesio 1,5 mM, EDTA 1,5 mM, y molibdato de sodio 10 mM. Se lisaron suspensiones celulares mediante sonicación, se centrifugaron, y el "extracto" del sobrenadante se congeló instantáneamente y se almacenó a -80° C hasta necesidad.

Se llevaron a cabo los ensayos de unión de GR en un volumen final de 140 ul que contenía 50-200 ug de un extracto de células A549 y [3H]-dexametasona 1,86 nM (Amersham) más concentraciones variables del compuesto de ensayo o del vehículo. De manera breve, se prepararon los ensayos a TA en placas Fisher 3356 de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo 100 ul de extracto de células A549, 20 ul de [3H]-dexametasona, y 20 ul del compuesto de ensayo/vehículo. Se llevaron a cabo las incubaciones a 4 grados Celsius durante 16 horas. Tras la incubación, se añadieron a cada reacción 70 ul de disolución de carbón activo revestido con dextrano 3X, se mezclaron, y se incubaron durante 8 minutos a TA. La disolución de carbón activo revestido de dextrano 3X consiste en 250 ml de tampón de unión del ensayo, 3,75 g de carbón activo Norit A (Sigma), y 1,25 g de dextrano T-70 (Amersham). Los complejos de carbón activo/radioligando no unido se eliminaron mediante centrifugación de la placa, y se transfirieron 140 ul de sobrenadante de cada pocillo a otra Optiplate de 96 pocillos (Packard Instruments). Se añadieron 200 ul de Microscint-20 de centelleo (Packard Instruments) a cada pocillo y se determinó la cantidad de receptor unido a radioligando utilizando un instrumento TopCount de Packard Instruments.

A continuación se determinaron los valores de CI_{50} , definidos como la concentración del compuesto de ensayo necesaria para disminuir la unión de la [3H]-dexametasona en un 50%. A continuación se pueden calcular los valores de K_i de cada compuesto de ensayo respectivo mediante aplicación de la ecuación de Cheng-Prusoff tal como se describe en Cheng y col., Relationship Between The Inhibition Constant (K_i) and The Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-31088; (1973).

Protocolo alternativo del ensayo de unión para MR, GR, AR, y PR (Procedimiento 2)

- Se utilizaron lisados celulares procedentes de células 293 que expresaban en exceso el GR humano (receptor glucocorticoide), AR (receptor de andrógenos), MR (receptor mineralocorticoide) o PR (receptor de progesterona) para los ensayos de unión de competición con el fin de determinar los valores de K_i de los compuestos de ensayo.
- 5 De manera breve, se hicieron avanzar los ensayos de unión de competición en un tampón que contenía Hepes 20 mM, pH 7,6, EDTA 0,2 mM, NaCl 75 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, glicerol al 20%, molibdato de sodio 20 mM, DTT 0,2 mM, 20 $\mu g/ml$ de aprotinina y 20 mg/ml de leupeptina, utilizando cualquiera de 0,3 nM de 3H -dexametasona para la unión de GR, 0,36 nM de 3H -metiltrienolona para la unión de AR, 0,25 nM de 3H -aldosterona para la unión de MR, o 0,29 nM de 3H -metiltrienolona para la unión de PR, y cualquiera de 20 μg de lisado de 293-GR, 22 μg de lisado de 293-AR, 20 μg de lisado de 293-AR, 20 μg de lisado de 293-MR o 40 μg de lisado de 293-PR por pocillo. Se añadieron los compuestos competidores a diversas concentraciones en incrementos semilogarítmicos. Se determinó la unión no específica en la presencia de 500 nM de dexametasona para la unión de GR, 500 nM de aldosterona para la unión de MR, o 500 nM de metiltrienolona para la unión de AR y PR. Se incubó la reacción de unión (140 μl) durante la noche a 4° C, a continuación se añadieron a cada reacción 70 μl de carbón activo-tampón de dextrano frío (que contenía por 50 ml de tampón de ensayo, 0,75 g de carbón activo y 0,25 g de dextrano). Se mezclaron las placas durante 8 minutos en un agitador orbital a 4° C. A continuación las placas se centrifugaron a 3.000 rpm a 4° C durante 10 minutos. Se transfirió una alícuota de 120 μl de la mezcla a otra placa de 96 pocillos y se añadieron a cada pocillo 175 μl de fluido de centelleo Wallac Optiphase "Hisafe 3". Se sellaron las placas y se agitaron vigorosamente en un agitador orbital. Tras una incubación de 2 h, se leyeron las placas en un contador Wallac Microbeta. Se utilizaron los datos para calcular una CI_{50} y un porcentaje de inhibición a 10 μM . Se determinó la K_d de la 3H -dexametasona para la unión de GR, 3H -metiltrienolona para la unión de AR, 3H -aldosterona para la unión de MR, o 3H -metiltrienolona para la unión de PR, mediante la unión por saturación. Los valores de la CI_{50} de los compuestos se convirtieron a K_i utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff se determinó la K_d mediante el ensayo de unión por saturación.
- 25 Los técnicos normalmente expertos pueden diseñar fácilmente protocolos del ensayo de unión para los receptores nucleares de las hormonas esteroideas similares a los descritos anteriormente. La Patente de los Estados Unidos N° 6.166.013 proporciona ejemplos de dichos protocolos. Los compuestos representativos de la presente invención tienen una K_i en el ensayo de unión de MR o GR de $\leq 50 \mu M$. La Tabla I (véase a continuación) proporciona datos de unión de MR y GR de una muestra representativa de los compuestos ejemplificados de la presente invención.
- 30 Para demostrar la capacidad de los compuestos de la presente invención de modular la actividad de un receptor nuclear de hormonas esteroideas (es decir, tanto agonizar, antagonizar, agonizar de forma parcial, o antagonizar de forma parcial), se llevaron a cabo bioensayos que detectaban la modulación de la expresión de un gen diana en células transfectadas de forma transitoria con una proteína del receptor nuclear y un elemento de respuesta hormonal-construcción de gen indicador. Los disolventes, reactivos, y ligandos empleados en el ensayo funcional están fácilmente disponibles de fuentes comerciales, o puede sintetizarlos una persona normalmente experta en la materia.

Ensayo funcional de modulación del receptor mineralocorticoide (Procedimiento 1):

- Para el ensayo de transfección transitoria de MR, se transfectaron células COS-7 con el MR humano de longitud completa y la construcción génica 2XGRE-luciferasa. Tras la transfección, se realizó un seguimiento de la capacidad de los compuestos de ensayo para modular la expresión del producto del gen indicador de la luciferasa. De forma breve, en el día uno, se cosecharon las células COS a partir de placas de cultivos celulares utilizando procedimientos normalizados tales como el tratamiento con Tripsina-EDTA (GIBCO BRL). A continuación se añadió medio de cultivo a las células y la mezcla de células-medio se plaqueó en placas de 96 pocillos revestidas con poli-(d)-lisina (aproximadamente 3×10^4 células/pocillo). Se hicieron crecer las células durante aproximadamente 4 horas y a continuación se transfectaron con reactivo Fugene-6 con plásmidos que contenían MR humano, previamente clonados en un vector de expresión pc.DNA 3.1 y una construcción 2XGRE-gen indicador (GRE-luciferasa), previamente clonado en un vector pTAL-luc. Se llevó a cabo la transfección en DMEM con suero de ternera fetal al 5% tratado con carbón activo. 24 horas después, las células se expusieron a diversas concentraciones de aldosterona en presencia y ausencia del compuesto de ensayo y se incubaron durante 24 horas más. Se finalizó la reacción mediante la adición de tampón de lisis seguida por luciferina (sustrato de luciferasa). Se vigiló la expresión de la luciferasa como un indicador de la transactivación de MR inducida por el ligando mediante la quimioluminiscencia medida utilizando un luminómetro para placas de microtitulación (MLX). A continuación se puede determinar la constante cinética de inhibición (K_b o K_p) mediante el análisis de las curvas de dosis-respuesta de la aldosterona, en presencia y ausencia del compuesto de ensayo, utilizando las técnicas normalizadas.

Ensayo funcional alternativo para la actividad de MR, GR, PR, y AR (Procedimiento 2)

- Se transfectaron simultáneamente células hEK293 de riñón embrionario humano utilizando Fugene. De manera breve, el plásmido indicador que contenía dos copias de GRE (elemento de respuesta glucocorticoide $5'TGTACAGGATGTTCT^3$) y el promotor TK en la dirección 5' del ADNc indicador de la luciferasa, se transfectaron con un plásmido que expresaba de manera constitutiva bien el receptor glucocorticoide humano (GR), el receptor mineralocorticoide humano (MR), o el receptor de la progesterona humano (PR), utilizando el promotor CMV vírico.

ES 2 414 604 T3

5 El plásmido indicador que contenía dos copias de la probasina ARE (elemento de respuesta andrógeno $5'$ GTTTCTTGAGTACT $3'$) y el promotor TK en la dirección $5'$ del ADNc indicador de la luciferasa, se transfectaron con un plásmido que expresaba de manera constitutiva el receptor andrógeno humano (AR) que utiliza el promotor vírico de CMV. Se transfectaron las células en matraces de tipo T de 150 cm² en medio DMEM con suero de feto bovino (FBS) tratado con carbón activo al 5%. Tras incubación durante la noche, las células transfectadas se tripsinizaron, se plaquearon en placas de 96 pocillos en medio DMEM que contenía FBS tratado con carbón activo al 5%, se incubaron durante 4 h y a continuación se expusieron a diversas concentraciones de los compuestos de ensayo en incrementos semilogarítmicos. En los ensayos antagonistas, se añadieron a los medios concentraciones bajas de agonista para cada receptor respectivo (0,25 nM de dexametasona para GR, 0,3 nM de metiltrienolona para AR, 0,05 nM de progesterona para PR y 0,05 nM de aldosterona). Tras 24 h de incubaciones con compuestos, se lisaron las células y se determinó la actividad de la luciferasa. Se ajustaron los datos a un modelo logístico de 4 parámetros para determinar los valores de la CE₅₀. Se determinó el porcentaje de eficacia frente a la máxima estimulación obtenida con 100 nM de metiltrienolona para el ensayo de AR, con 30 nM de progesterona para el ensayo de PR, con 30 nM de aldosterona para el ensayo de MR y con 100 nM de dexametasona para el ensayo de GR.

Tabla I

Valores del ensayo de unión al receptor mineralocorticoide y glucocorticoide (valores para mezclas racémicas, salvo que se indique otra cosa)			
Ejemplo N°	MR Ki (nM) Procedimiento 1	GR Ki (nM) Procedimiento 1	GR Ki (nM) Procedimiento 2
26	+++	+++	--
20	+++	+++	--
27	+++	+++	--
32	+++	+++	--
33	+++	+++	--
25	+++	+++	--
21	+++	+++	--
1	+++	+++	--
21A (isómero 1)	+++	+++	--
21B (isómero 2)	+++	+++	--
1A (isómero 1)	+++	+++	--
1B (isómero 2)	+++	+++	--
28	+++	+++	--
24	+++	+++	--
28A (isómero 1)	+++	+++	--
28B (isómero 2)	+++	+++	--
29	+++	+++	--
29A (isómero 1)	+++	+++	--
29B (isómero 2)	+++	+++	--
23	+++	+++	--
23A (isómero 1)	+++	+++	--
23B (isómero 2)	+++	+	--
31	+++	+++	--

ES 2 414 604 T3

30	+++	--	--
31A (isómero 1)	+++	--	--

Valores del ensayo de unión al receptor mineralocorticoide y glucocorticoide (valores para mezclas racémicas, salvo que se indique otra cosa)			
Ejemplo N°	MR Ki (nM) Procedimiento 1	GR Ki (nM) Procedimiento 1	GR Ki (nM) Procedimiento 2
31B (isómero 2)	+++	--	--
6	+++	--	--
15	+++	--	--
10	++	--	--
9	+++	--	--
7	+++	--	--
12	+++	--	--
30A (isómero 1)	+++	--	--
30B (isómero 2)	+++	--	--
8	+++	--	--
13	-	--	--
.2	+++	--	+++
22	+++	--	+++
14	+++	--	++
16	+++	--	+++
40	+++	--	+++
39	+++	--	+++
15	-	--	+++
17	+++	--	+++
5	+++	--	+++
18	+++	--	+++
5	+++	--	++
22A (isómero 1)	+++	--	+++
22B (isómero 2)	+++	--	+++
39A (isómero 1)	+++	--	+++
39B (isómero 2)	+++	--	+++

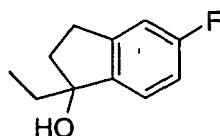
tetrahidrofurano; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetil sulfóxido; "aq" se refiere a acuoso; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo "iPrOAc" se refiere a acetato de isopropilo; "MeOH" se refiere a metanol; "MTBE" se refiere a terc-butil metil éter; "PPh₃" se refiere a trifenilfosfina; "DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo; "TA" se refiere a temperatura ambiente; "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbono; "SAX" se refiere a intercambio aniónico fuerte "SCX" se refiere a intercambio catiónico fuerte; NaBH(Oac)₃ se refiere a triacetoxiborohidruro sódico; "Bn" se refiere a bencilo; "BnNH₂" se refiere a bencilamina; m-CPBA se refiere a ácido metacloroperoxibenzoico; "Cbz" se refiere a carbobenzoxi; H se refiere a hidrógeno; "K_i" se refiere a la constante de disociación de un complejo enzima-antagonista, y sirve como índice de unión al ligando; y "DI₅₀" y "DI₁₀₀" se refieren a la dosis de un agente terapéutico que produce una reducción del 50% y del 100%, respectivamente, de la respuesta fisiológica.

Análisis instrumental

Salvo que se indique específicamente en contra, los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear (RMN) Varian Mercury 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se notificaron de la siguiente forma: desplazamiento químico (δ) en ppm desde el patón interno de tetrametilsilano, multiplicidad ad (b = amplia, s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete), 3 integración. Los datos de cromatografía líquida espectrometría de masas (LC-MS) se obtuvieron en un instrumento Agilent 1100 Series LC/MSD.

PREPARACIÓN 1

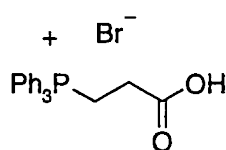
1-Etil-5-fluoro-indan-1-ol



- 20 Se añade bromuro de etil magnesio (1,3 ml, 3,90 mmol, 1,30 equivalentes, 3,0 M en tetrahidrofurano) gota a gota a una disolución de 5-fluoroindanona (450 mg, 3,00 mmol) en éter anhidro (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y agitar toda la noche. Se desactiva la reacción añadiendo gota a gota una disolución de amoniaco acuoso al 10, se diluye con éter, se lava con agua (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra para obtener el compuesto del título (502 mg, 93%).
- 25 RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (t, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,24 (m, 1H).

PREPARACIÓN 2

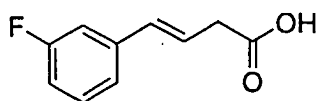
Bromuro de (2-carboxi-etil)-trifenil-fosfonio



- 30 Se diluye el residuo con a reflujo una disolución de trifenilfosfina (91,3 g, 348 mmol, 1,05 equivalentes) y ácido 3-bromopropiónico (50,7 g, 331 mmol) en acetonitrilo (250 ml) durante tres horas, se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se añade éter (400 ml) y enfriar en la nevera durante dos horas. Se filtran los sólidos, enjuagar con éter, y se secan los sólidos a alto vacío para obtener el compuesto del título (94,1 g, 68%). RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,15 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 7,69-7,83 (m, 15H).

PREPARACIÓN 3

Ácido 4-(3-fluoro-fenil)-but-3-enoico

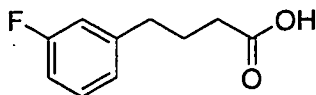


- 40 A una suspensión de 3-fluoroaldehido (13,4 ml, 126 mmol) y bromuro de (2-carboxi-etil)-trifenil-fosfonio (62,85 g, 151 mmol, 1,20 equivalentes) en diclorometano anhidro (150 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añade t-butóxido de potasio en porciones (315 mmol, 2,50 equivalentes) durante dos horas y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con agua, se lava con diclorometano (2x), acidificar la capa acuosa con ácido clorhídrico 1N hasta pH 1, se diluye con éter, se lava con agua (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra para obtener el compuesto del título (24,28 g, ~99%, contiene aproximadamente 1,6 g de óxido de trifenilfosfina oxide).

RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,26 (d, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,27 (m, 1H). El producto es una mezcla EZ 95:5.

PREPARACIÓN 4

5 Ácido 4-(3-Fluoro-fenil)-butírico

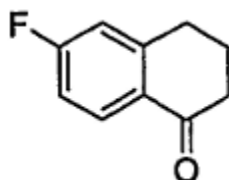


10 Se hidrogena una mezcla de ácido 4-(3-fluoro-fenil)-but-3-enoico (22 g, 122 mmol), ácido sulfúrico concentrado (24 ml), y paladio sobre carbono al 5% (3,58 g) en tetrahidrofurano (470 ml) a 60 psi (413,68 kPa) a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminación del catalizador por filtración, retirar la mayor parte del tetrahidrofurano mediante evaporación rotativa, se diluye el residuo con éter, se lava con agua (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra para obtener el compuesto del título (22,50 g, 100%).

RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,98 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,23 (m, 1H).

PREPARACIÓN 5

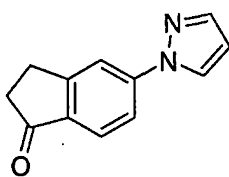
15 6-Fluoro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona



20 Se calienta una mezcla de ácido 4-(3-fluoro-fenil)-butírico (1,92 g, 10,5 mmol) y ácido polifosfórico (2 g) a 110°C bajo atmósfera de nitrógeno durante dos horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, inactivar la reacción con agua, se diluye con éter, se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra para obtener el compuesto del título (1,51 g, 87%). RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,16 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,99 (dt, 1H), 8,04 (dd, 1H).

PREPARACIÓN 6

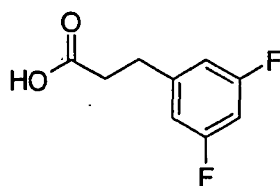
25 5-Pirazol-1-il-indan-1-ona



Se combinan 5-fluoro-indan-1-ona (1,02 g, 6,79 mmol), pirazol (0,46 g, 6,79 mmol), y carbonato de potasio (1,03 g, 7,47 mmol, 1,10 equivalentes) en dimetilsulfóxido (5ml) en un tubo herméticamente sellado y se calienta hasta 100°C durante 48 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye con éter, se lava con agua (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (0,98 g, 73%). LC-MS m/z 199,1 (M⁺+1).

PREPARACIÓN 7

30 Ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-propiónico

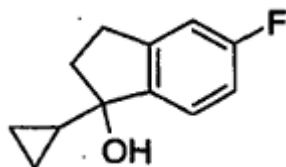


Se hidrogena una mezcla de ácido 3,5-difluorocinnámico (10,0 g, 54,3 mmol), paladio sobre carbono al 5% (1,5 g), y ácido sulfúrico concentrado (10 ml) en tetrahidrofurano (195 ml) a 60 psi (413,68 kPa) a temperatura ambiente

durante la noche. Tras eliminación del catalizador por filtración, se diluye con éter, se lava con agua dos veces, se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra para obtener el compuesto del título en forma de cristales transparentes (9,32 g, 92%). RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,67 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 6,65 (t, 1H), 6,74 (d, 2H).

PREPARACIÓN 8

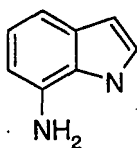
5 1-Ciclopropil-5-fluoro-indan-1-ol



A una disolución de 5-fluoroindanone (0,95 g, 6,33 mmol) en éter anhidro (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añade bromuro de ciclopropil magnesio (9,1 ml, 7,28 mmol, 1,15 equivalentes, 0,80 M en tetrahidrofurano) gota a gota manteniendo un reflujo suave. Tras agitar durante la noche, se desactiva la reacción a temperatura ambiente mediante la adición gota a gota de una disolución de amoníaco acuoso al 10. Se diluye la reacción con éter, se lava con agua (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra para dar el compuesto del título (1,30 g, ~100%). RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,26 (m, 1H), 0,36-0,51 (m, 3H), 1,21 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,29 (m, 1H).

PREPARACIÓN 9

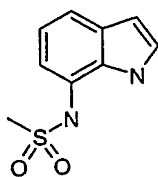
15 1H-Indol-7-ilamina



Disolver 7-nitroindol en etanol y se añade formiato de amonio (10 equivalentes) y una cantidad catalítica paladio sobre carbono al 10%. Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo durante 1 h antes de enfriar, se filtra a través de celite, y evaporar para proporcionar el producto como un sólido de color púrpura (99%).

20 PREPARACIÓN 10

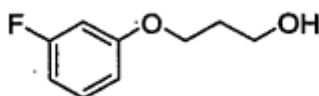
N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfonamida



Agitar 1H-indol-7-ilamina con piridina (1 equivalentes) y cloruro de metanosulfonilo (1 equivalente) en diclorometano durante 12 h. Se lava la reacción con ácido clorhídrico 1N y agua, se seca con sulfato de magnesio, y evaporar. Recristalizar el residuo en isopropanol para obtener el compuesto del título como un sólido de color púrpura (94%). MS (ES^+) 210 (M), MS (ES^-) 209 (M-1). El LC/MS muestra una pureza del 95%.

PREPARACIÓN 11

3-(3-Fluorofenoxi)-propan-1-ol

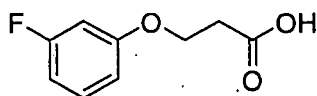


A un matraz de fondo Redondo previamente seco, provisto de un agitador magnético, se añade hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral), 4,80 g, 0,120 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se lava el hidruro de sodio con hexanos (3 x 100 ml) para eliminar el aceite mineral y a continuación se añadió dimetilformamida (165 ml). La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de 3-fluorofenol (11,20 g, 0,100 mol) en dimetilformamida (35 ml) dando como resultado el desprendimiento de gas y un cambio de color de verde a

5 azul verdoso. Tras agitar la mezcla de reacción a ta durante aproximadamente 30 min la reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se añadió una disolución de 3-cloro-1-propanol (9,46 g, 0,100 mol) en dimetilformamida (35 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 60 °C durante 2,5 h. La disolución se enfrió, la dimetilformamida se eliminó a presión reducida, y la mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), hidróxido de sodio acuoso 2M (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y concentró para dar el compuesto del título ligeramente impuro (13,32 g, 78%) como un aceite de color ámbar que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional: R_f 0,40 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,68 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,04 (quintuplete, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83-3,89 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,59-6,70 (m, 3H), 7,17-7,25 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -112,13; APCI MS m/z 153 [C₉H₁₁FO₂ + H - H₂O]⁺.

PREPARACIÓN 12

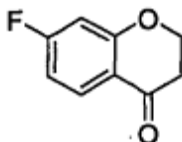
Ácido 3-(3-fluorofenoxi)-propiónico



15 Se enfrió (600 ml) mediante un baño de hielo/sal, y a continuación se añadió trióxido de cromo (14,45 g, 145 mmol), seguido por agua (32 ml) y ácido sulfúrico concentrado (16 ml). La mezcla se dejó agitar varios minutos, y a continuación se añadió lentamente una disolución de 3-(3-fluorofenoxi)-propan-1-ol (6,15 g, 36,1 mmol) en acetona (300 ml) mediante un embudo de adición durante ~1 h. La reacción se agitó a 0 °C durante 5 h, y a continuación se añadió 2-propanol (70 ml). La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se enjuagó con acetona (~100 ml), y el filtrado se evaporó a presión reducida, se reconstituyó con dietil éter (500 ml), y se lavó con salmuera (2 x 500 ml).
20 La capa orgánica se secó a continuación con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (6,00 g, 90%) como un sólido de color crema que se utilizó sin purificación adicional: R_f 0,34 (95:5:0,5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,59-6,70 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,30-9,60 (br s, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -112,01; APCI MS (modo negativo) m/z 183 [C₉H₉FO₃ - H]⁻.

25 PREPARACIÓN 13

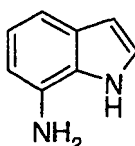
7-Fluoro-croman-4-ona



30 A una disolución de ácido 3-(3-fluorofenoxi)-propiónico (4,94 g, 26,8 mmol) en diclorometano (135 ml) se añadieron varias gotas de dimetilformamida anhidra, seguida por cloruro de oxalilo (4,68 ml, 53,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que finalizó el desprendimiento de gases (~30 min), después se evaporó a presión reducida y se reconstituyó en diclorometano (135 ml). se evaporó a presión reducida. Tras la adición de tricloruro de aluminio (4,28 g, 32,1 mmol), la reacción se agitó durante 1 h, a continuación se añadieron ácido clorhídrico acuoso 2 M (100 ml) y diclorometano (100 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se recristalizó dos veces en 2-propanol para dar el compuesto del título ligeramente impuro (1,79 g, 40%), y el licor madre se sometió a cromatografía instantánea (gel de sílice, 3:1 pentano/Et₂O) para dar el compuesto del título puro (1,15 g, 26%): R_f 0,45 0 (acetato de etilo/hexanos 1:1 1); pf 53-56 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 2,3, 9,9 Hz, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 6,7, 8,8 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -1,06; APCI MS m/z 167 [C₉H₇FO₂ + H]⁺.

PREPARACIÓN 14

1 H-Indol-7-ilamina

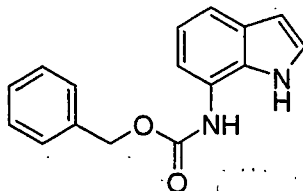


Introducir en un autoclave de 3 galones (11,36 l) con 7-nitroindol (250 g, 1,542 moles), alcohol 2B-3 etil (5,0 l), y

Pd/C al 10 % (50,0 g). Agitar a 50 psi (344,73 kPa) de H₂ durante 2 h a < 27 °C. Cuando la reacción se considere completa, se filtra el contenido del reactor a través de Celite seguido por concentración del filtrado hasta sequedad para dar 197,0 g (96,7 %) del compuesto del título como un sólido de color púrpura. ¹H- RMN(CD₃OD, 300MHz) δ 7,16 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H).

5 PREPARACIÓN 15

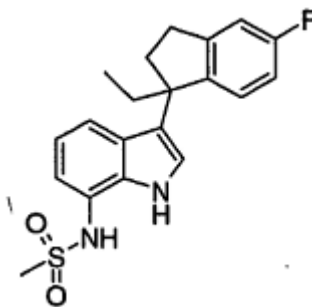
Éster bencílico del ácido (1H-Indol-7-il)-carbámico



Equipar un matraz de reacción de 12 l con baño refrigerante, equipo de agitación impulsado por aire, embudo de adición y sonda termométrica- Purgar completamente el matraz con nitrógeno, introducir 7-aminoindol (352 g, 2,663 moles), CH₂Cl₂ (5,30 l, 15 volúmenes) y NaOH 2N (1,76 L, 3,515 moles). Tras enfriar, la disolución bifásica a menos de 10 °C, se añade gota a gota clorocromato (500 g, 2,929 moles) a una velocidad tal que mantenga la temperatura en menos de 10 °C durante aproximadamente una hora. Agitar la reacción fuertemente durante 1 hora hasta que se considerara completa mediante TLC. Separar las capas y extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂ (1,7 l). Se combinan las capa orgánicas, se lava con 2N NaOH (2 x 2l), y se seca con Na₂SO₄. Tras eliminar por filtración el agente desecante, se concentra el filtrado a vacío hasta un volumen de ~1,5 L dando como resultado una mezcla fina de color oscuro. Intercambiar gradualmente el disolvente usando heptano (- 4 l) para formar una suspensión de tipo arenoso y aumentar la temperatura del baño hasta 50-60 °C. Se concentra hasta un volumen de ~1,5 l, se filtra en caliente (50-60 °C), se lava con heptano caliente (45 °C) (1l) y heptano TA (1 l), y se seca para dar 683,5 g (96,7 %) del compuesto del título como un sólido de color púrpura claro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10,79 (br s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 7,20-7,56 (m, 8H), 6,92 (t, 1H), 6,41 (dd, 1H), 5,18(s, 1H).

Ejemplo 1

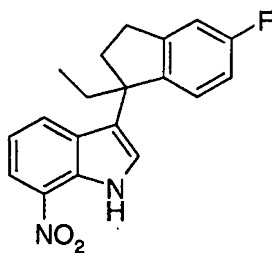
N-[3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfonamida



Se combinan 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol (502 mg, 2,79 mmol, 1,30 equivalentes), N-(1H-indol-7-il)-metanosulfamida (450 mg, 2,14 mmol, 1,00 equivalentes), y ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,21 mmol, 1,50 equivalentes) en diclorometano (5 ml) y agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Cargar la disolución sobre gel de sílice y purificar eluyendo con acetato de etilo/hexanos de 0 a 100% durante 25 minutos para obtener el compuesto del título (672 mg, 84%). LC-MS m/z 373,0 (M⁺+1). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con metanol que tenía un 0,2% de dimetiletilamina (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 230 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 1A y 1B, en 96,3% ee y 97,4% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 2

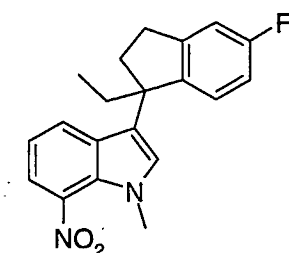
3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-7-nitro-1H-indol



Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y 7-nitroindol, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 0,37 g (42%). RMN (400 MHz, $-CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 9,76 (s, 1H, NH).

5 Ejemplo 3

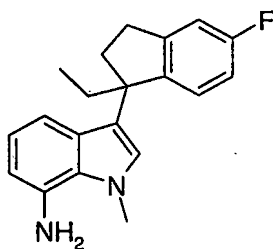
3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1-metil-7-nitro-1H-indol



10 Se combinan 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-7-nitro-1H-indol (0,33 g, 1,02 mmol), metóxido de sodio (110 mg, 2,04 mmol), y yodometano (0,10 ml, 1,53 mmol) en dimetilformamida (5ml) y agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se diluye con éter, se lava con agua (2x), se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se concentra para obtener el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo (0,33 g, 94%). LC-MS m/z 339,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 4

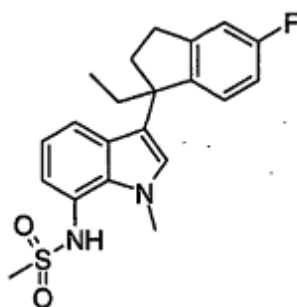
3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1-metil-1H-indol-7-ilamina



15 Se hidrogena una mezcla de 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1-metil-7-nitro-1H-indol (0,26 g, 0,77 mmol) y paladio sobre carbono al 5% (26 mg) en etanol (50 ml) at 60 psi (413,7 kPa) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra el catalizador y se concentra a alto vacío para obtener el compuesto del título como un aceite (0,17 g, 71%). RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,83 (t, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,72 (broad s, 2H, NH_2), 4,02 (s, 3H), 6,43 (m, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,02 (m, 1H).

Ejemplo 5

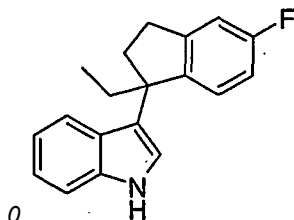
N-[3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1-metil-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



5 Disolver 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1-metil-1H-indol-7-ilamina (0,18 g, 0,58 mmol) en piridina (3 ml). Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,70 mmol, 1,20 equivalentes) y agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se diluye con éter, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra la solución a vacío. Purificar el residuo en gel de sílice eluyendo con de 0 a 100% acetato de etilo/hexanos durante 25 minutos para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,19 g, 86%). LC-MS m/z 387,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 6

3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol

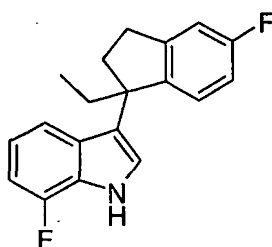


10

Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol e indol, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 89 mg (54%). LC-MS m/z 280,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 7

3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-7-fluoro-1H-indol

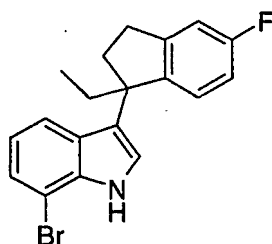


15

Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y 7-fluoroindol, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 217 mg (92%). RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 6,83 (m, 4H), 6,98 (m, 3H), 8,06 (s, 1H, NH).

Ejemplo 8

20 7-Bromo-3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol

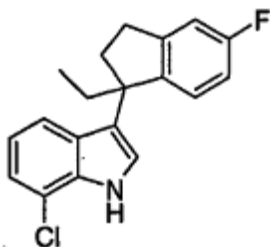


Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y 7-bromoindol, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 51 mg

(16%). RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (t, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 8,08 (s, 1H, NH).

Ejemplo 9

7-Cloro-3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol

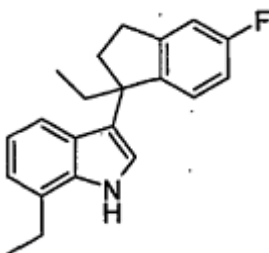


5

Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y 7-cloroindol, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 90 mg (60%). RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,12 (s, 1H, NH).

Ejemplo 10

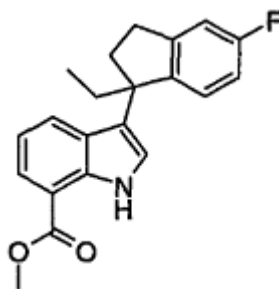
10 7-Etil-3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol



Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y 7-etilindol, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 104 mg (58%). LC-MS m/z 308,1 (M⁺+1).

Ejemplo 11

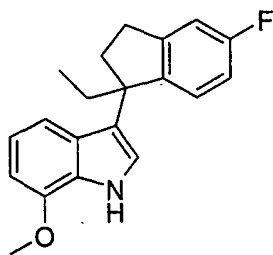
15 Éster metílico del ácido 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-carboxílico



Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y éster metílico del ácido 1H-indol-7-carboxílico, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 103 mg (75%). LC-MS m/z 338,1 (M⁺+1).

Ejemplo 12

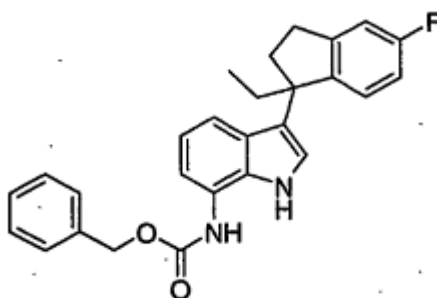
20 3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-7-methoxi-1H-indol



Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y 7-metoxiindol, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 123 mg (59%). LC-MS m/z 310,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 13

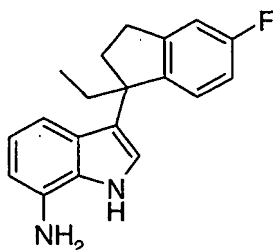
- 5 Éster bencílico del ácido [3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-carbámico



Usando 1-etil-5-fluoro-indan-1-ol y éster bencílico del ácido (1H-indol-7-il)-carbámico, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 7,78 g (100%). LC-MS m/z 249,1 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 14

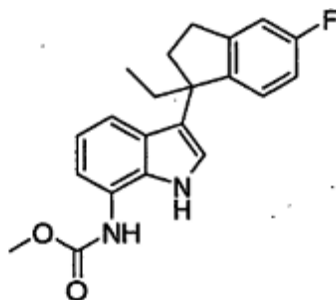
- 10 3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-ilamina



- 15 Una mezcla de éster bencílico del ácido [3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-carbámico (7,78 g, 18,2 mmol) y 20% de hidróxido de palacio sobre carbono (1,6 g) en etanol se hidrogenó a 50°C a 60 psi (413,7 kPa) durante 18 horas. Tras filtración del catalizador la disolución se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color negro (5,04 g, 94%). LC-MS m/z 295,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 15

Éster metílico del ácido [3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-carbámico

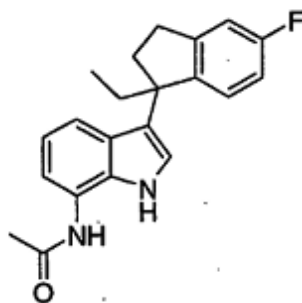


Disolver 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-ilamina (0,35 g, 1,19 mmol) en piridina (3 ml). Se añade cloroformiato

de metilo (0,10 ml, 1,31 mmol, 1,1 equivalentes) y agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se diluye con éter, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra la solución a vacío. Purificar el residuo en gel de sílice eluyendo con de 0 a 75% acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,15 g, 36%). LC-MS m/z 353,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 16

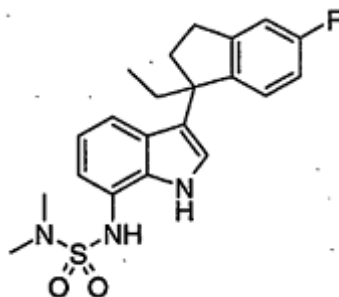
N-[3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-acetamida



Usando 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-ilamina y anhídrido acético, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 15. 0,16 g (46%). LC-MS m/z 337,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 17

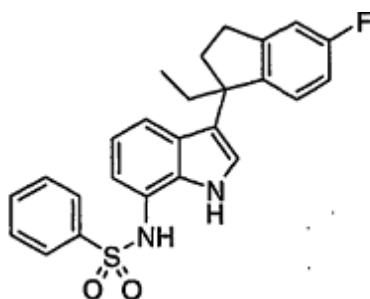
7-Dimetilsulfamoil-3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol



Usando 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-ilamina y dimetil sulfamoilo, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 15. 0,16 g (29%). LC-MS m/z 402,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 18

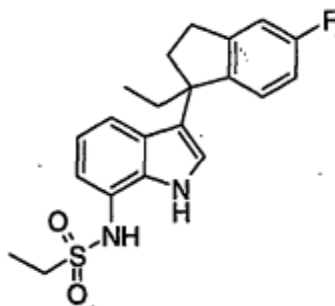
N-[3-(1-Etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-bencenosulfonamida



Usando 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-ilamina y cloruro de bencenosulfonilo, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 15. 0,21 g (33%). LC-MS m/z 295,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 19

[3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-amida del ácido etanosulfónico

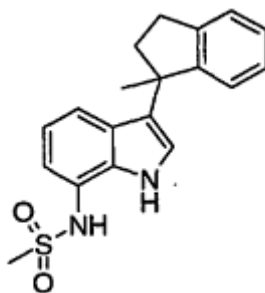


5 Usando 3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-ilamina y cloruro de etanosulfonilo, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 15. 0,18 g (35%). LC-MS m/z 387,1 (M^+ +1).

Los carbinolos utilizados en los Ejemplos 20-39 se prepararon a partir de la cetona apropiada, como en la Preparación 1.

Ejemplo 20

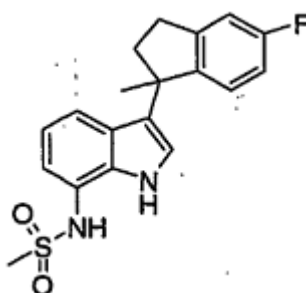
N-[3-(1-Metil-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



10 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 634 mg (74%). LC-MS m/z 341,1 (M^+ +1).

Ejemplo 21

N-[3-(5-Fluoro-1-metil-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida

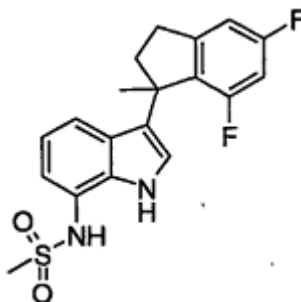


15 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 737 mg (83%). LC-MS m/z 359,1 (M^+ +1). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con acetonitrilo/metanol 15/85 con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 400 ml/min, detección UV a 275 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 21A y 21B, con más de 99,9% ee y 97,4% ee, de forma respectiva.

20

Ejemplo 22

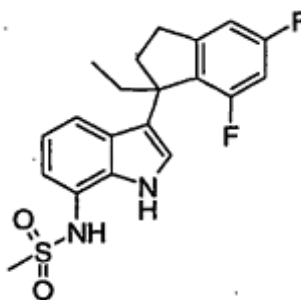
N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



- 5 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 1,25 g (71%). LC-MS m/z 377,1 ($M^+ + 1$). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con 20/20/60 3A alcohol/metanol/heptano con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 300 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 22A y 22B, en 99,3% ee y 99,6% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 23

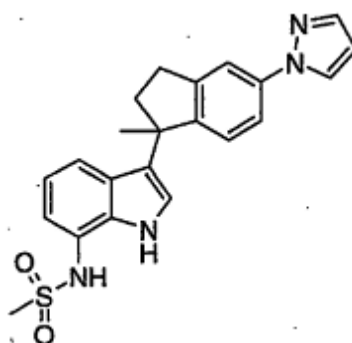
- 10 N-[3-(1-Etil-5,7-difluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



- 15 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 0,41 g (69%). LC-MS m/z 391,0 ($M^+ + 1$). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OD 8 x 34 cm eluyendo con 30/10/60 isopropanol/metanol/heptano con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 375 ml/min, detección UV a 300 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 23A y 23B, en 97,2% ee y 98,5% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 24

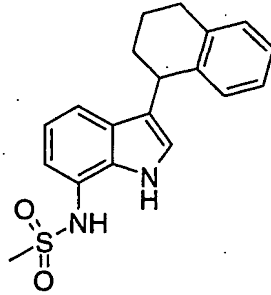
N-[3-(1-Metil-5-pirazol-1-il-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



- 20 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 0,43 g (32%). LC-MS m/z 407,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 25

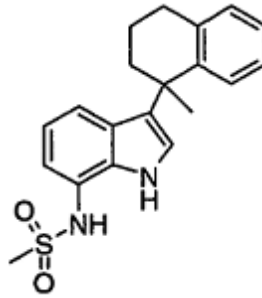
N-[3-(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



5 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 197 mg (40%). LC-MS m/z 341,1 (M^+ +1).

Ejemplo 26

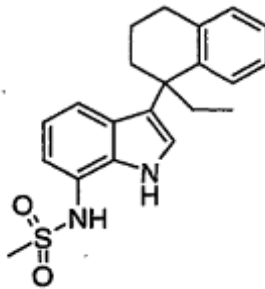
N-[3-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



10 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 541 mg (78%). LC-MS m/z 355,0 (M^+ +1).

Ejemplo 27

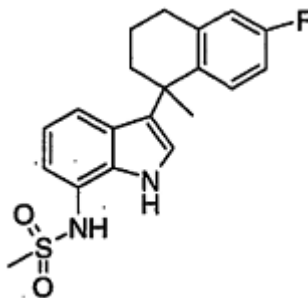
N-[3-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



15 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 140 mg (54%). LC-MS m/z 369,1 (M^+ +1).

Ejemplo 28

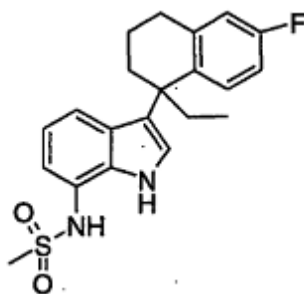
N-[3-(6-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



- 5 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 0,81 g (76%). LC-MS m/z 373,2 ($M^+ + 1$). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con 20/80 acetonitrilo/metanol con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 316 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 28A y 28B, con más de 99,9% ee y más del 99,9% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 29

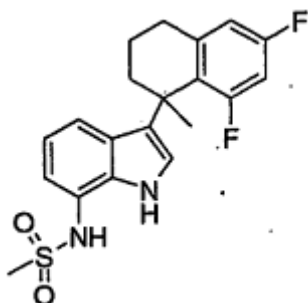
- 10 N-[3-(1-Etil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



- 15 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 2,23 g (74%). RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,89 (t, 3H), 1,62-1,86 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,16-2,42 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,82-6,93 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 8,91 (broad s, 1H, NH). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralpak AD 8 x 30 cm eluyendo con 100% 3A alcohol con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 300 ml/min, Detección UV a 270 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 29A y 29B, en 99,5% ee y 99,6% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 30

N-[3-(6,8-Difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida

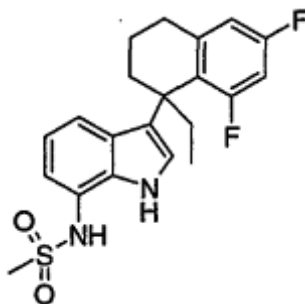


- 20 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfonamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 3,12 g (68%). LC-MS m/z 391,0 ($M^+ + 1$). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con 5/95 acetonitrilo/metanol (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 225 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 31A y 31B, con más de 99,9% ee y 99,3% ee, de forma respectiva.

25

Ejemplo 31

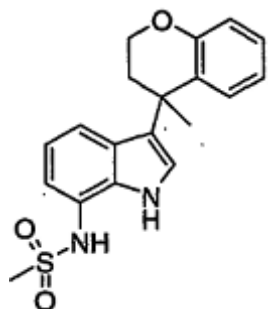
N-[3-(1-Etil-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



5 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 380 mg (40%). RMN (400 MHz; CDCl_3): δ 0,82 (t, 3H), 1,58-1,78 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 6,47 (s, 1H); 6,57 (t, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 8,94 (broad s, 1H, NH). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con 5/95 acetonitrilo/metanol (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 230 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 31A y 31B, con más de 99,9% ee y 99,5% ee, de forma respectiva.

10 Ejemplo 32

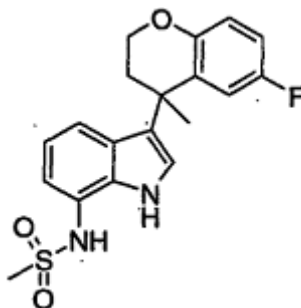
N-[3-(4-Metil-croman-4-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 226 mg (99%). LC-MS m/z 357,0 ($\text{M}^+ + 1$).

15 Ejemplo 33

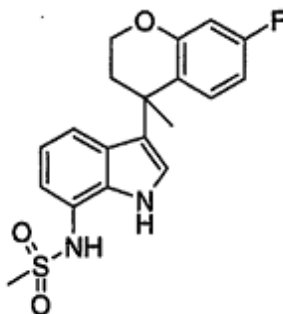
N-[3-(6-Fluoro-4-metil-croman-4-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida.



Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 270 mg (99%). LC-MS m/z 375,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 34

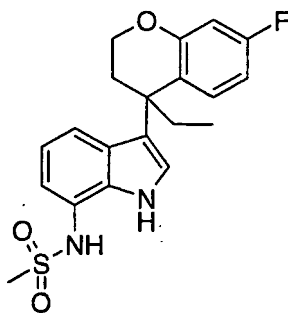
N-[3-(7-Fluoro-4-metil-croman-4-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



5 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 3,6 g (100%). LC-MS m/z 375,0-(M⁺+1). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralpak AD 8 x 30 cm eluyendo con 100% 3A alcohol (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 230 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 34A y 34B, en 98,9% ee y 99,1% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 35

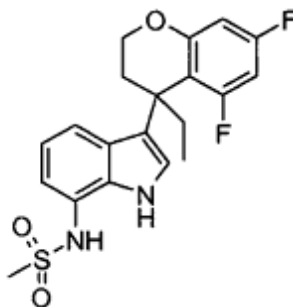
N-[3-(4-Etil-7-fluoro-croman-4-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



10 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 3,85 g (99%). LC-MS m/z 389,1 (M⁺+1). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con 10/90 acetonitrilo/metanol (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 230 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 35A y 35B, en 96,5% ee y 98,2% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 36

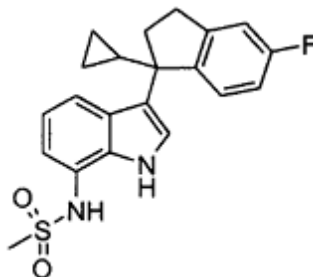
N-[3-(4-Etil-5,7-difluoro-croman-4-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



20 Usando el carbinol apropiado y N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida, se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 1. 4,13 g (94%). LC-MS m/z 407,0 (M⁺+1). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con 20/80 acetonitrilo/metanol con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 280 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 36A y 36B, con más de 99,9% ee y 99,9% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 39

N-[3-(1-Ciclopropil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida

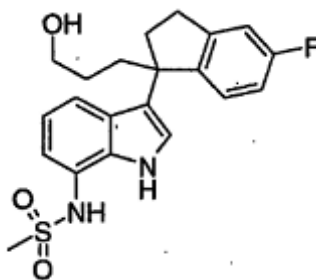


5 Se combinan N-(1H-Indol-7-il)-metanosulfamida (0,95 g, 4,51 mmol), 1-ciclopropil-5-fluoro-indan-1-ol (1,30 g, 6,76 mmol, 1,50 equivalentes), y ácido trifluoroacético (0,70 ml, 9,02 mmol, 2,00 equivalentes) en diclorometano (20 ml) y agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Precargar la disolución sobre gel de sílice, y purificar sobre 40 g de gel de sílice con de 0 a 50 acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos. Aislar el producto como un sólido cristalino de color blanco (1,42 g). El análisis mediante RMN indica una mezcla uno a uno del compuesto del título y éster de trifluoacetato de propilo. Disolver el producto en metanol (20 ml) e hidróxido de litio acuoso 2M (20 ml) y agitar a temperatura ambiente durante la noche.

10 Se diluye con éter, se lava con 1N ácido clorhídrico (2x), se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. Purificar sobre 40 g de gel de sílice eluyendo con de 0 a 100 acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,39 g). El compuesto del título es el componente menos polar. RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (m, 1H), -0,15 (m, 1H), 0,11 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 9,02 (amplio s, 1H, NH). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralcel OJ 8 x 33 cm eluyendo con 60/40 acetonitrilo/metanol con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 375 ml/min, Detección UV a 275 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 39A y 39B, con más de 99,9% ee y 99,6% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 40

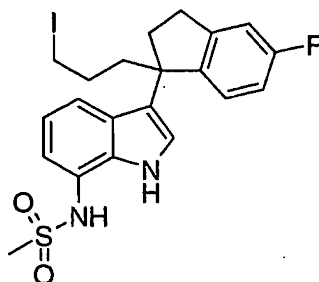
20 N-[3-[5-Fluoro-1-(3-hidroxi-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il]-metanosulfamida



25 El compuesto del título es el componente más polar resultado de la cromatografía descrita en el ejemplo 39. RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,47-1,60 (m, 2H), 2,08-2,29 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 6,77 (t, 1H), 6,85-6,98 (m, 6H), 7,05 (d, 1H), 9,01 (broad s, 1H, NH). La mezcla racémica se separó en una columna Chiralpak AD 8 x 30 cm eluyendo con 40/10/50 isopropanol/metanol/heptano con dimetiletilamina al 0,2% (caudal: 350 ml/min, Detección UV a 232 nm) para dar los enantiómeros individuales, Ejemplos 40A y 40B, en 98,2% ee y 96,8% ee, de forma respectiva.

Ejemplo 41

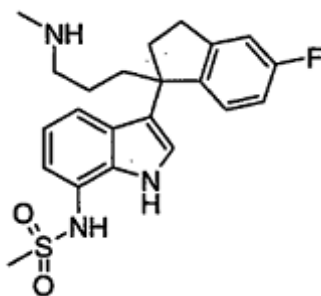
N-{3-[5-Fluoro-1-(3-iodo-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfamida



5 A una disolución de trifenilfosfina (422 mg, 1,61 mmol, 1,30 equivalentes) e imidazol (219 mg, 3,22 mmol, 2,60 equivalentes) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añade yodo (410 mg, 1,61 mmol, 1,30 equivalentes). Tras agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se añade N-{3-[5-fluoro-1-(3-hidroxi-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfamida (500 mg, 1,24 mmol) y agitar durante 48 horas. Se diluye con éter, se lava con agua (2x), se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N (2x), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra la disolución. Purificar el residuo en gel de sílice eluyendo con de 0 a 100% acetato de etilo/hexanos durante 25 minutos para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (254 mg, 40%). LC-MS m/z 385,0 (M^+ -1).

Ejemplo 42

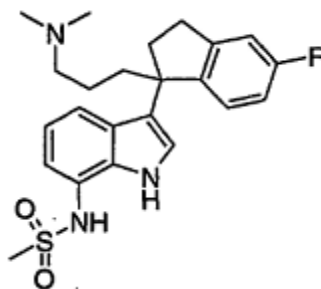
N-{3-[5-Fluoro-1-(3-metilamino-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfamida



15 Agitar N-{3-[5-fluoro-1-(3-iodo-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfamida (88 mg, 0,17 mmol) y metilamina (40% en agua, 2ml) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se diluye con diclorometano y carbonato de potasio acuoso al 10%. Se filtran los sólidos blancos precipitados y se secan a alto vacío para obtener el compuesto del título (35 mg, 49%). LC-MS m/z 416,1 (M^+ +1).

Ejemplo 43

20 N-{3-[1-(3-Dimetilamino-propil)-5-fluoro-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfamida

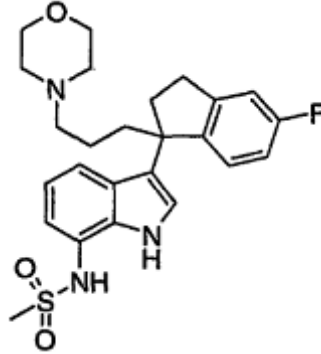


25 Agitar N-{3-[5-fluoro-1-(3-iodo-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfonamida (65 mg, 0,13 mmol) y dimetil amina (5,0 ml, 2,0 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Retirar los compuestos volátiles a alto vacío, disolver el residuo en diclorometano, se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra a vacío. Purificar el residuo en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido de color

blanco (34 mg, 65%). LC-MS m/z 430,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 44

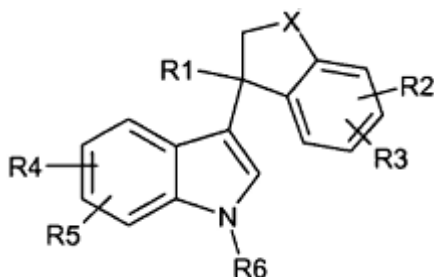
N-{3-[5-Fluoro-1-(3-morfolin-4-il-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfamida



- 5 Se combinan N-{3-[5-fluoro-1-(3-iodo-propil)-indan-1-il]-1H-indol-7-il}-metanosulfonamida (65 mg, 0,13 mmol) y morfolina (2 ml) en tetrahidrofurano anhidro (2,5 ml) y agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Retirar los compuestos volátiles a alto vacío, disolver el residuo en diclorometano, se añade carbonato de potasio sólido, agitar durante diez minutos, se filtra, y se concentra a vacío. Purificar el residuo en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano de 5 a 10% durante 15 minutos para obtener el compuesto del
- 10 título como un sólido de color blanco (50 mg, 83%). LC-MS m/z 472,2 ($M^+ + 1$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



Fórmula I

- 5 en la que,
 X representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$;
 R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-NHalquil (C_1-C_4)amina, o alquil (C_1-C_4)-N,N-(C_1-C_4)dialquilamina;
 10 R^2 representa hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_4), heterociclo, o heterociclo sustituido;
 R^3 representa hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_4), heterociclo, o heterociclo sustituido;
 R^4 representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), NHSO_2R^7 , NHCOR^8 , o COR^9 ;
 R^5 representa hidrógeno o halo;
 R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
 R^7 representa alquilo (C_1-C_4), arilo, NH-alquil (C_1-C_4)amina, o N,N-dialquil(C_1-C_4)amina;
 15 R^8 representa alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), o aril(C_1-C_4)alcoxi;
 R^9 representa (C_1-C_4)alquilo o alcoxi (C_1-C_4), y
 R^{10} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), o alquil (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_7),
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que X representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
- 20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que X representa $-\text{CH}_2\text{O}-$.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la que R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-heterociclo, alquil (C_1-C_4)-NH-alquil (C_1-C_4)amina, o alquil (C_1-C_4)-N,N-dialquil (C_1-C_4)amina.
- 25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en la que R^1 representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-heterociclo, alquil (C_1-C_4)-NHalquil (C_1-C_4)amina, o alquil (C_1-C_4)-N,N-dialquilamina (C_1-C_4).
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que R^2 representa hidrógeno, halo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, heterociclo, o heterociclo sustituido.
- 30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en la que R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, o isopropil.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la que R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro, o bromo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en la que R^3 representa hidrógeno o flúor.
- 35 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la que R^4 representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), NHSO_2R^7 , NHCOR^8 en la que R^8 representa (C_1-C_4)alquilo o alcoxi (C_1-C_4), o COR^9 en la que R^9 representa alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4).
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en la que R^4 representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o $\text{NH SO}_2\text{R}^7$.
- 40 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en la que R^4 representa hidrógeno, halo, amino, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), o $\text{NH SO}_2\text{R}^7$ en la que R^7 representa alquilo (C_1-C_4), arilo, o N,N-dialquilamina (C_1-C_4).
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la que R^5 representa hidrógeno, cloro, o flúor.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en la que R^5 representa hidrógeno.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en la que R₆ representa hidrógeno, metilo, o etilo.
16. Un compuesto que es N-[3-(1-etil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 17. Un compuesto que es N-[3-(6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Un compuesto que es N-[3-(6,8-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 19. Un compuesto que es N-[3-(4-etil-7-fluoro-croman-4-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Un compuesto que es N-[3-(1-ciclopropil-5-fluoro-indan-1-il)-1H-indol-7-il]-metanosulfamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su uso en terapia.
23. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome de Conn; hiperaldoosterismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento de la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis del miocardio, infarto de miocardio, aterosclerosis, síndrome de Bartter, trastornos asociados con un exceso en los niveles de catecolamina, insuficiencia cardiaca congestiva diastólica y sistólica (ICC), patología vascular periférica, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascitis, varices esofágicas, enfermedad de Addison, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de la piel causada por melanina, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, trastornos autoinmunes; rechazo de tejido asociado a trasplante de órganos, neoplasias como leucemias y linfomas, insuficiencia adrenal aguda, hiperplasia congénita en las glándulas suprarrenales, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de líneas celulares mieloides, proliferación/apoptosis inmune, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio entre las citoquinas Th1/Th2, enfermedad renal crónica, ictus y lesión en la espina dorsal, hipercalcemia, hiperglucemia, insuficiencia adrenal aguda, insuficiencia adrenal aguda primaria crónica, insuficiencia adrenal secundaria, hiperplasia congénita en las glándulas suprarrenales, edema cerebral, trombocitopenia, y síndrome de Little, inflamación sistémica, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus sistémico eritematoso, lupus sistémico discoide, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis exfoliativa, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune crónica activa, hepatitis, cirrosis, alopecia inflamatoria del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, quistes inflamados, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, pénfigo bulboso, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, policondritis con recidiva, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangioma capilar, liquen plano, eritema nudoso, acné, hirsutismo, necrosis epidérmica tóxica, eritema, multiforme, linfoma cutáneo de linfocitos T, psicosis, trastornos cognitivos; trastornos de la memoria, trastornos del humor, depresión, trastorno bipolar, trastornos de la ansiedad, o trastornos de la personalidad..
- 20 24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23 para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva diastólica o sistólica, inflamación, hipertensión, o artritis reumatoide.
25. El uso de acuerdo con la reivindicación 23 para el tratamiento de la aterosclerosis.