

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 444**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 239/56 (2006.01)

C07D 239/54 (2006.01)

C07D 417/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2012 E 12760812 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2685827**

54 Título: **Moduladores del receptor de glucocorticoide de tipo pirimidina ciclohexilo**

30 Prioridad:

18.03.2011 US 201161454289 P

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

15.03.2016

73 Titular/es:

CORCEPT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

149 Commonwealth Drive

Menlo Park CA 94025, US

72 Inventor/es:

CLARK, ROBIN;

HYND, GEORGE;

RAY, NICHOLAS y

SAJAD, MOHAMMAD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 563 444 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores del receptor de glucocorticoide de tipo pirimidina ciclohexilo

5 **Antecedentes de la invención**

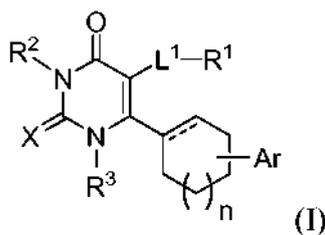
En la mayoría de las especies, incluido el ser humano, el glucocorticoide fisiológico es el cortisol (hidrocortisona). Los glucocorticoides se secretan como respuesta a la ACTH (corticotropina), que muestra tanto variación como aumentos del ritmo circadiano en respuesta a estrés y alimentos. Los niveles de cortisol son sensibles en minutos a muchas tensiones físicas y fisiológicas, incluyendo traumatismo, cirugía, ejercicio, ansiedad y depresión. El cortisol es un esteroide y actúa mediante la unión a un receptor de glucocorticoide (GR) intracelular. En el hombre, los receptores de glucocorticoide están presentes en dos formas: una GR-alfa de unión a ligando de 777 aminoácidos; y una isoforma GR-beta que se diferencia solamente en los últimos quince aminoácidos. Los dos tipos de GR tienen una afinidad elevada hacia sus ligandos específicos, y se considera que funcionan a través de las mismas rutas de transducción.

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

Además del cortisol, los efectos biológicos de otros esteroides se pueden modular a nivel de GR usando moduladores de receptor, tales como agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Cuando se administran a sujetos con necesidad de los mismos, los esteroides pueden proporcionar tanto efectos terapéuticos deseados, por ejemplo, mediante la estimulación de la transpresión del receptor de glucocorticoide receptor, así como efectos secundarios negativos, por ejemplo, por la transactivación crónica del receptor de glucocorticoide. Lo que se necesita en la técnica son nuevas composiciones y métodos para modular los receptores GR. De forma sorprendente, la presente invención satisface estas y otras necesidades.

35 **Breve resumen de la invención**

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



40 en la que la línea discontinua está ausente o es un enlace. X es O o S. R^1 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{1a} . Cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxil C_{1-6} , alquil C_{1-6} -OR^{1b}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} , haloaloxil C_{1-6} , -OR^{1b}, -NR^{1b}R^{1c}, -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -OC(O)R^{1b}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}C(O)R^{1c}, -SO₂R^{1b}, -SO₂NR^{1b}R^{1c}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. R^{1b} y R^{1c} son cada uno H o alquilo C_{1-6} . R^2 es H, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -OR^{1b}, alquil C_{1-6} NR^{1b}R^{1c} o alquilén C_{1-6} heterocicloalquilo. R^3 es H o alquilo C_{1-6} . Ar es arilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^4 . Cada R^4 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxil C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxil C_{1-6} . L^1 es un enlace o alquilen C_{1-6} . El subíndice n es un número entero de 0 a 3. También se incluyen las sales e isómeros de los compuestos mencionados en el presente documento.

50 En una segunda realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I.

55 En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno o afección a través de modulación de un receptor de glucocorticoide, método que incluye la administración, a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno o afección a través de antagonismo de un receptor de glucocorticoide, método que incluye la administración, a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad eficaz del compuesto.

5 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un método para preparar los compuestos de la presente invención.

La Figura 2 muestra un método adicional para preparar los compuestos de la presente invención.

10 Descripción detallada de la invención

I. General

15 La presente invención proporciona compuestos capaces de modular un receptor de glucocorticoide (GR) y de este modo proporcionar efectos terapéuticos beneficios. Los compuestos incluyen bencil pirimidinadiona-ciclohexil-fenilos. La presente invención también proporciona compuestos para uso en métodos para tratar enfermedades y trastornos mediante la modulación de un receptor GR.

20 II. Definiciones

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

25 Cuando los grupos sustituyentes se especifican con sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estos incluyen del mismo modo los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de la escritura de la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical alifático, lineal o ramificado, saturado, que tiene el número de átomos de carbono indicados. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alquileo" se refiere a cualquiera de un alquileo de cadena lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, es decir un radical hidrocarburo divalente de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, siendo alquileo de cadena lineal el radical divalente de Fórmula $-(\text{CH}_2)_n-$, en la que n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7. Preferentemente, alquileo representa alquileo de cadena lineal de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo una cadena de metileno, etileno, propileno o butileno, o la cadena de metileno, etileno, propileno o butileno monosustituida con alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) o disustituido en el mismo o diferentes átomos de carbono con alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), siendo el número total de átomos de carbono hasta, e incluyendo 7. Un experto en la materia observará que un solo carbono del alquileo puede ser divalente, tal como en $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{CH}_3)-$, en la que n = 0-5.

45 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a cualquiera de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos un doble enlace. Algunos ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, isopentenilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, o 1,3,5-hexatrienilo. Los grupos alqueno también pueden tener de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 4 a 5, de 4 a 6 y de 5 a 6 carbonos. Los grupos alqueno por lo general son monovalentes, pero pueden ser divalentes, tal como cuando el grupo alqueno se une a dos restos en conjunto.

50 Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a cualquiera de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos un triple enlace. Algunos ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, isobutinilo, sec-butinilo, butadiinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1,3-hexadiinilo, 1,4-hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo, o 1,3,5-hexatriinilo. Los grupos alquinilo también pueden tener de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 4 a 5, de 4 a 6 y de 5 a 6 carbonos. Los grupos alquinilo por lo general son monovalentes, pero pueden ser divalentes, tal como cuando el grupo alquinilo se une a dos restos en conjunto.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente que también porta un sustituyente oxígeno capaz de unión covalente a otro hidrocarburo por ejemplo, grupo metoxi, etoxi o *t*-butoxi.

65 Como se usa en el presente documento, el término "halógeno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se indique de otro modo, a un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a alquilo como se ha definido anteriormente en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. Halógeno (halo) representa preferentemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo. Por ejemplo, haloalquilo incluye trifluorometilo, fluorometilo, 1,2,3,4,5-pentafluoro-fenilo, etc. El término "perfluoro" define un compuesto o radical que tiene al menos dos hidrógenos disponibles sustituidos con flúor. Por ejemplo, perfluorometano se refiere a 1,1,1-trifluorometilo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a alcoxi como se ha definido anteriormente en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. "Haloalcoxi" se refiere a que incluye monohaloalquil(oxi) y polihaloalquil(oxi).

Como se usa en el presente documento, el término "alquilamina" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, que tiene uno o más grupos amino. Los grupos amino pueden ser primarios, secundarios o terciarios. La alquil amina se puede sustituir opcionalmente con un grupo hidroxilo. Algunas alquil aminas útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etil amina, propil amina, isopropil amina, etilendiamina y etanolamina. El grupo amino puede unir la alquil amina al punto de unión con en el resto del compuesto, puede estar en la posición omega del grupo alquilo, o se puede unir en conjunto con al menos dos átomos de carbono del grupo alquilo. Un experto en la materia observara que otras alquil aminas son útiles en la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un ensamblaje de anillos, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puente, saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo, o el número de átomos indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Cicloalquilo también incluye norbornilo y adamantilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos que tiene de 3 miembros en el anillo a aproximadamente 20 miembros en el anillo y de 1 a aproximadamente 5 heteroátomos tales como N, O y S. Algunos heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, que incluyen, pero no se limitan a, B, Al, Si y P. Los heteroátomos también pueden estar oxidados, tales como, pero no limitados a, -S(O)- y -S(O)₂-. Por ejemplo, heterociclo incluye, pero no se limita a, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, piperidinilo, indolinilo, quinuclidinilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilen-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que se une a otro grupo mediante un alquilen. El heterocicloalquilo y el grupo al que se une el heterocicloalquilo mediante un alquilen se puede unir al mismo átomo o átomo diferente del alquilen.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere, a menos que se indique de otro modo, a un sustituyente hidrocarburo poliinsaturados, aromático que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos) que se unen en conjunto o se unen de forma covalente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, y bencilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternarizados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzoimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Algunos sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables que se describen a continuación.

Por cuestiones de brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). De forma análoga, el término "heteroarilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo heteroarilo se une a un grupo alquilo.

Cada uno de los términos mencionados anteriormente (por ejemplo, "alquilo," "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir las formas tanto sustituidas como sin sustituir del radical indicado. A continuación se proporcionan algunos ejemplos de sustituyentes para cada tipo de radical.

Algunos sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos denominados a menudo alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo) pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados entre, pero no limitados a: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR(SO₂)R', -CN y -NO₂ en un número que varía de cero a (2m'+1), en el que m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. Cada R', R'', R''' y R'''' se refiere preferentemente de forma independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o sin sustituir, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente al igual que cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, estos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6, o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir del análisis de sustituyentes mencionados anteriormente, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

De manera similar a los sustituyentes que se han descrito para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan entre, por ejemplo: halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR(SO₂)R', -CN y -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄), y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en los que R', R'', R''' y R'''' se seleccionan preferentemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente del mismo modo que cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando no está presente en más de uno de estos grupos.

Cuando los sustituyentes se "unen opcionalmente en conjunto para formar un anillo", los dos sustituyentes se unen de forma covalente junto con el átomo o átomos a los que se unen los dos sustituyentes para formar un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o un anillo de heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir.

"Sal" se refiere a sales de ácido o base de los compuestos usados en los métodos de la presente invención. Algunos ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácido mineral (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares), sales de ácido orgánico (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo, y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Alguna información adicional con respecto a sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se puede encontrar en Pharmaceutical Sciences de Remington, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

"Hidrato" se refiere a un compuesto que forma complejo con al menos una molécula de agua. Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con 1 a 10 moléculas de agua.

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

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

Como se usa en el presente documento, las expresiones "excipiente farmacéuticamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda en la administración de un agente activo y a la absorción por un sujeto y se pueden incluir en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Algunos ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, solución de Ringer lactada, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, agentes disgregantes, lubricantes, revestimientos, agentes edulcorantes, sabores y colores, y similares. Un experto en la materia reconocerá que en la presente invención son útiles otros excipientes farmacéuticos.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; disminuir la tasa de degeneración o declive; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o mejora de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico,

exámenes neuropsiquiátricos, y/o una evaluación psiquiátrica.

Como se usa en el presente documento, los términos "trastorno" o "afección" se refieren a un estado de bienestar o salud de un paciente o sujeto al que se puede tratar con los moduladores de receptor de glucocorticoide de la presente invención. Algunos ejemplos de trastornos o afecciones incluyen, pero no se limitan a, obesidad, hipertensión, depresión, ansiedad y síndrome de Cushing.

Como se usa en el presente documento, la expresión "receptor de glucocorticoide" ("GR") se refiere a una familia de receptores intracelulares que se unen de forma específica a cortisol y/o análogos de cortisol (por ejemplo, dexametasona). El receptor de glucocorticoide también se denomina receptor de cortisol. La expresión incluye isoformas de GR, GR recombinante y GR mutado.

Como se usa en el presente documento, la expresión "modulación de un receptor de glucocorticoide" se refiere a métodos para ajustar la respuesta de un receptor de glucocorticoide hacia glucocorticoides, antagonistas de glucocorticoide, agonistas, y agonistas parciales. Los métodos incluyen poner en contacto un receptor de glucocorticoide con una cantidad eficaz ya sea de un antagonista, un agonista, o un agonista parcial y detectar un cambio en la actividad del GR.

Como se usa en el presente documento, la expresión "modulador de receptor de glucocorticoide" se refiere a cualquier composición o compuesto que modula la unión de un agonista de receptor de glucocorticoide (GR), tal como cortisol, o análogos de cortisol, sintéticos o naturales, a un GR. La modulación puede incluir la inhibición parcial o completa (antagonismo) de la unión de un agonista de GR a un GR. Un "antagonista de receptor de glucocorticoide específico" se refiere a cualquier composición o compuesto que presente cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR a un agonista. Por "específico", los inventores se refieren a que el fármaco se une preferentemente al GR en lugar de a otros receptores nucleares, tales como receptor de mineralocorticoide (MR) o receptor de progesterona (PR). Los moduladores de GR de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula I que siguen a continuación.

Como se usa en el presente documento, el término "antagonismo" se refiere a bloqueo de la unión de un agonista a una molécula receptora o la inhibición de la señal producida por un agonista de receptor. Un antagonista de receptor bloquea o amortigua respuestas mediadas por agonista.

Como se usa en el presente documento, los términos "paciente" o "sujeto" se refieren a un organismo vivo que padece o que es propenso a una afección que se puede tratar mediante la administración de una composición farmacéutica como se proporciona en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen seres humanos, otros mamíferos y otros animales no mamíferos.

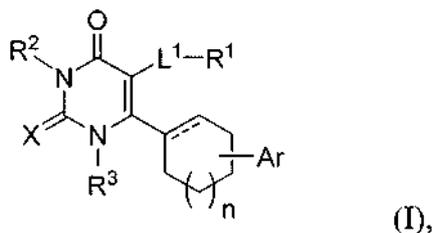
Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente funcional conjugado o a una composición farmacéutica útil para tratar o mejorar una enfermedad o afección identificada, o a la presentación de un efecto terapéutico o inhibitorio detectable. El efecto se puede detectar con cualquier método de ensayo conocido en la técnica.

Los términos "un", "uno" o "un(o)", cuando se usan en referencia a un grupo de sustituyentes o "grupo sustituyente" en el presente documento, se refieren a al menos uno. Por ejemplo, cuando un compuesto está sustituido con "un" alquilo o arilo, el compuesto está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo y/o al menos un arilo, en el que cada alquilo y/o arilo es opcionalmente diferente. En otro ejemplo, cuando un compuesto está sustituido con "un" grupo sustituyente, el compuesto está sustituido con al menos un grupo sustituyente, en el que cada grupo sustituyente es opcionalmente diferente.

La descripción de compuestos de la presente invención está limitada por principios de enlace químico conocidos por los expertos en la materia. Por consiguiente, cuando un grupo se puede sustituir con uno o más de un número de sustituyentes, tales sustituciones se seleccionan de manera que se cumplan los principios de enlace químico y para dar compuestos que no sean inherentemente inestables y/o que un experto habitual en la materia podría saber que probablemente van a ser inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras o fisiológicas.

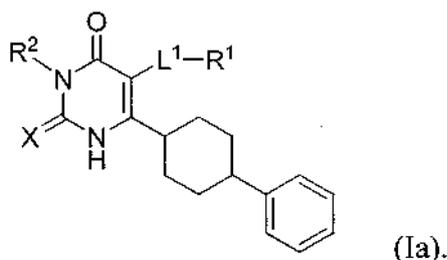
III. Compuestos

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



5 en la que la línea discontinua está ausente o un enlace. X es O o S. R¹ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{1a}. Cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OR^{1b}, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloaloxi C₁₋₆, -OR^{1b}, -NR^{1b}R^{1c}, -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -OC(O)R^{1b}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}C(O)R^{1c}, -SO₂R^{1b}, -SO₂NR^{1b}R^{1c}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. R^{1b} y R^{1c} son cada uno H o alquilo C₁₋₆. R² es H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OR^{1b}, alquil C₁₋₆-NR^{1b}R^{1c} o alquilén C₁₋₆-heterocicloalquilo. R³ es H o alquilo C₁₋₆. Ar es arilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R⁴. Cada R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆. L¹ es un enlace o alqueno C₁₋₆. El subíndice n es un número entero de 0 a 3. También se incluyen las sales e isómeros de los compuestos mencionados en el presente documento.

En algunas otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula la:

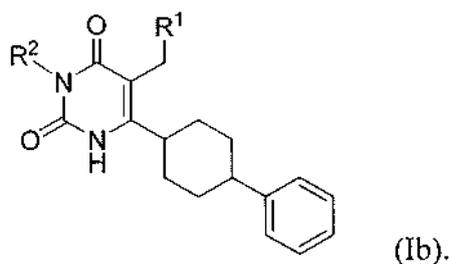


15

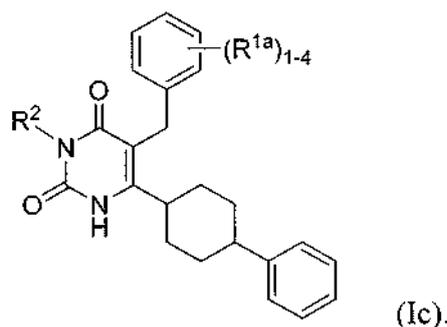
En algunas realizaciones, L¹ es metileno. En otras realizaciones, Ar es fenilo.

20

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula Ib:



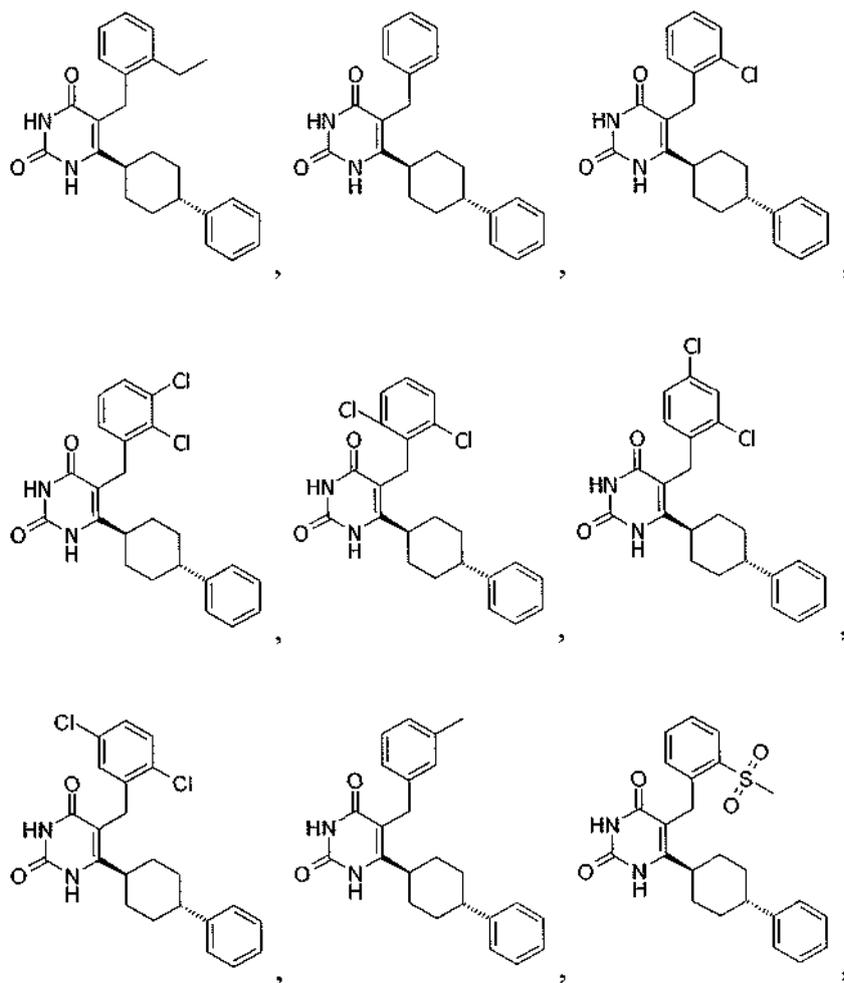
En algunas otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula Ic:



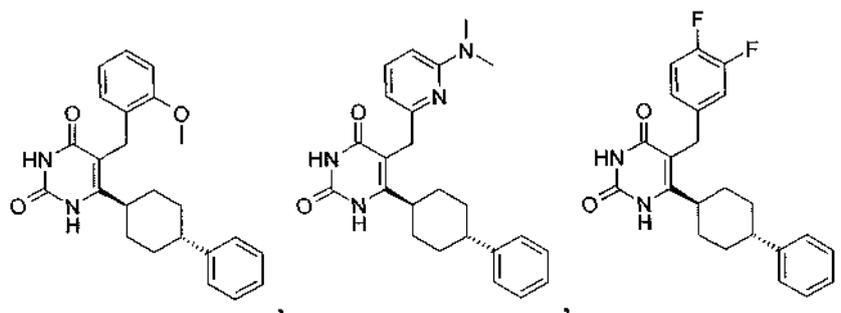
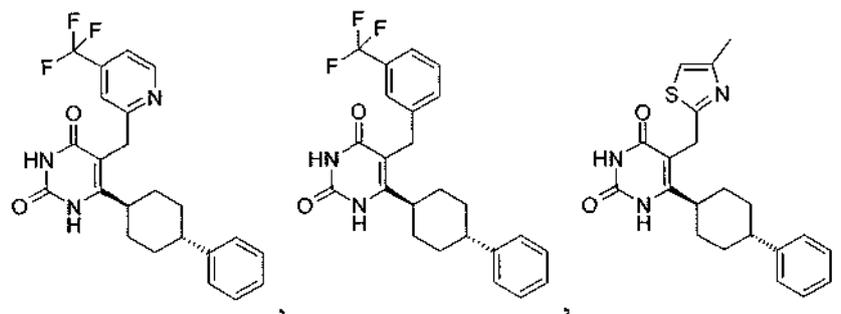
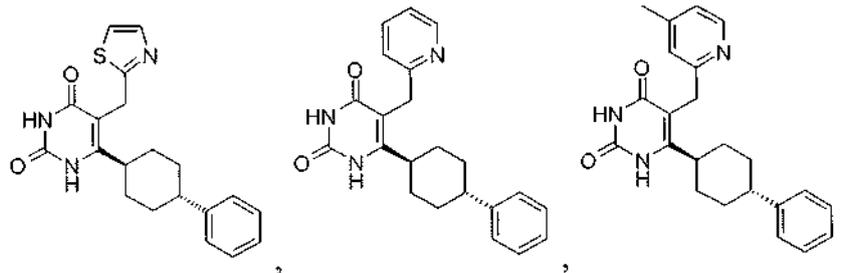
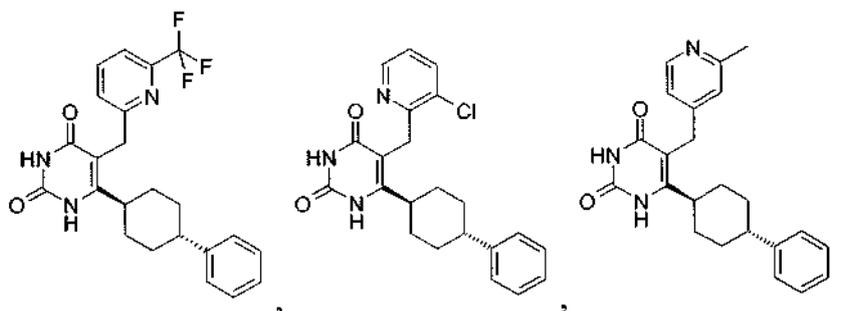
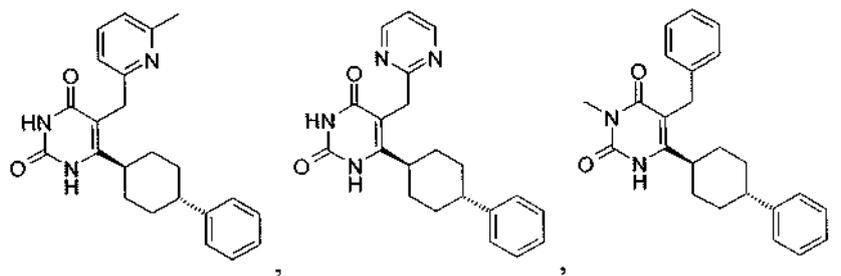
25

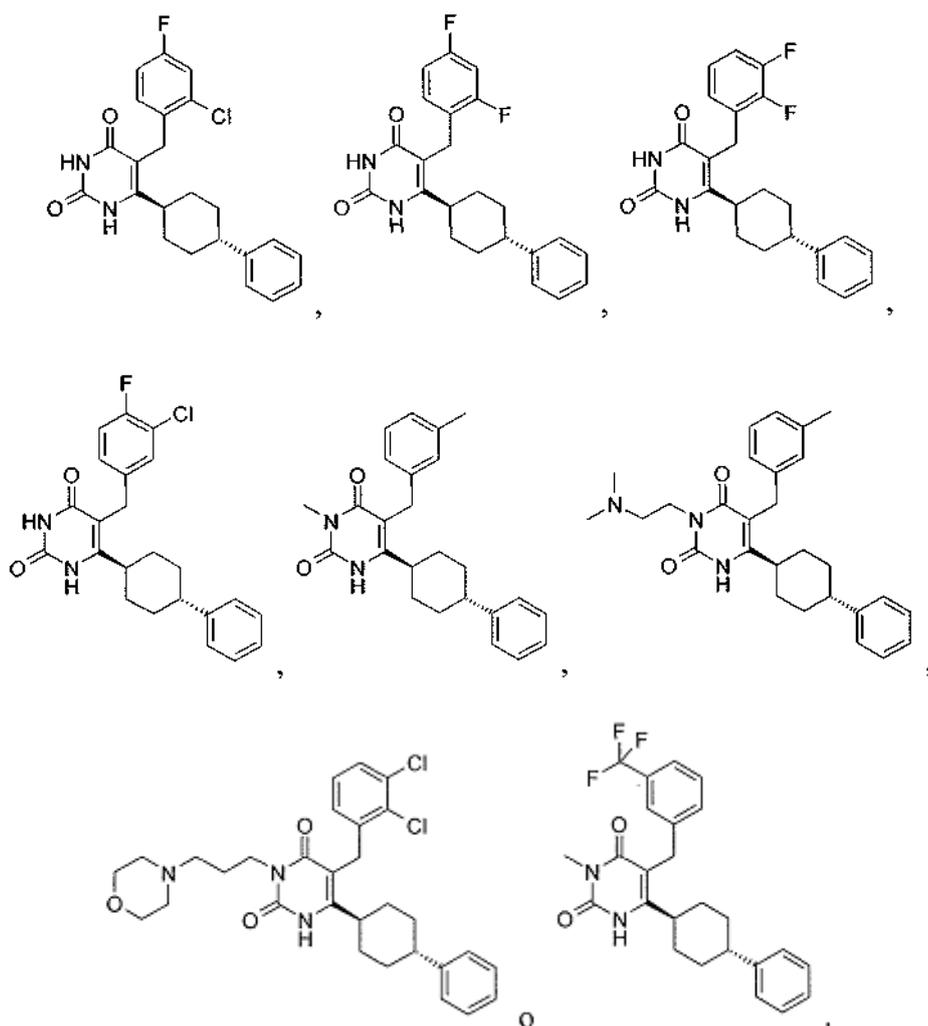
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto en el que R¹ es arilo o heteroarilo. En otras realizaciones, R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidina, y tiazol. En algunas otras realizaciones, cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -NR^{1b}R^{1c}, o -SO₂R^{1b}. En otras realizaciones más, cada R^{1a} es haloalquilo C₁₋₆. En algunas otras realizaciones, cada R^{1a} es independientemente H, Me, Et, -OMe, F, Cl, -CF₃, -NMe₂, o -SO₂Me. En otras realizaciones, cada R^{1a} es -CF₃. En algunas otras realizaciones, R² es H o alquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, R² es H.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los siguientes:



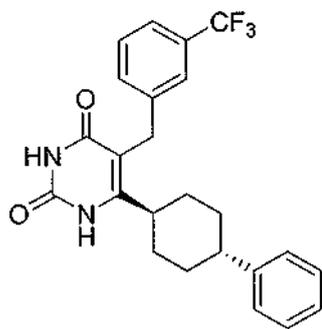
10





En algunas otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:

5



Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales. La presente invención incluye tales sales. Algunos ejemplos de formas de sal aplicables incluyen los hidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas, succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales se pueden preparar con métodos conocidos por los expertos en la materia. También se incluyen sales de adición de base tales como sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánicas, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido por contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico,

10

15

nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos tales como ácidos acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos glucurónico o galactunórico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

5

10 Otras sales incluyen sales de ácidos o bases de los compuestos usados en los métodos de la presente invención. Algunos ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácido mineral (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares), sales de ácido orgánico (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), y sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo, y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Alguna información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se puede encontrar en *Pharmaceutical Sciences* de Remington, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora en el presente documento por referencia.

15

Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes en particular encontrados en los compuestos que se describen en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base por contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido por contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como ácidos acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

20

25

30

35

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

40

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

45

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos, y algunos isómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen los que en la técnica se sabe que son demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. La presente invención pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Algunos isómeros (R) y (S), o (D) y (L) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales.

50

55

Algunos isómeros incluyen compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que se diferencian con respecto a la disposición o configuración estructural de los átomos.

60

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

65

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

A menos que se indique de otro modo, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos para uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I), carbono 13 (^{13}C), o carbono 14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

También se describen los presentes compuestos, que están en una forma de profármaco. Algunos profármacos de los compuestos que se describen en el presente documento son esos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, algunos profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, algunos profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar como se muestra en la Figura 1. En la Figura 1, las cloropirimidinonas **1** (descritas en el documento de Patente WO06/014394) se acoplan con un éster de boronato de 4-fenilciclohex-1-enilo en presencia de un catalizador de Pd para proporcionar las ciclohexenil pirimidinonas **2**. A continuación, la hidrogenación catalítica proporciona una mezcla *cis/trans* a partir de la que se puede obtener el isómero *trans* **3** deseado mediante técnicas de separación convencionales, por ejemplo, cromatografía en columna.

Los compuestos **3** se pueden preparar con la síntesis estereoespecífica que se describe en la Figura 2. El ácido *trans*-4-(4-clorofenil)-ciclohexanocarboxílico (**4**) disponible en el mercado se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono en un alcohol, preferentemente etanol, para proporcionar el ácido *trans*-4-fenilciclohexanocarboxílico (**5**). El ácido **5** se convierte en el cetoéster **7** por tratamiento con ácido de Meldrum (**6**) en presencia de 4-dimetilaminopiridina y diciclohexilcarbodiimida, seguido de calentamiento en etanol. La alquilación del cetoéster **7** se puede realizar por tratamiento con una base, tal como NaH, y un haluro de bencilo **8** en un disolvente tal como tetrahidrofurano para proporcionar el cetoéster bencilado **11**. Como alternativa, el cetoéster **7** se puede condensar en un benzaldehído **9** por calentamiento en tolueno en presencia de ácido acético y piperidina para proporcionar la olefina **10**. La hidrogenación catalítica de **10** proporciona el cetoéster bencilado **11**. El tratamiento de **11** con tiourea en etanol en presencia de etóxido sódico proporciona las 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-onas **12** que posteriormente se convierten en los compuestos objeto **3** mediante hidrólisis ácida, preferentemente con ácido cloroacético acuoso en dioxano.

Los compuestos en los que R^2 es un grupo heteroarilo se preparan del mismo modo usando un haluro de heteroaril metilo o un heteroaril aldehído en lugar del haluro de bencilo (**8**) o benzaldehído (**9**) en la Figura 2.

Los compuestos en los que R^1 son grupos alquilo o alquilo sustituido se pueden preparar por tratamiento de **3** con una base, tal como hidruro sódico, y el agente de alquilación necesario, preferentemente un haluro de alquilo o haluro de alquilo sustituido.

IV. Composiciones Farmacéuticas

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

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una gran diversidad de formas de dosificación orales, parenterales y tópicas. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas para chupar, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc., adecuadas para ingestión por el paciente. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inyección, es decir, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea, por vía intraduodenal, o por vía intraperitoneal. Además, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. Los moduladores de GR de la presente invención también se pueden administrar mediante las vías intraocular, intravaginal, e intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones de aerosol (por ejemplo, agentes de inhalación de esteroide, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75: 107-111, 1995). Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y cualquiera de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Algunas preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material de encapsulación. Algunos detalles sobre técnicas de formulación y administración se describen bien en la literatura científica y de patente, véase, por ejemplo, la última edición de Pharmaceutical Sciences de Remington, Mack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de un 5 % o un 10 % a un 70 % del compuesto activo. Algunos vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, se rodea con un vehículo, que de este modo está en asociación con el mismo. De forma análoga, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral se pueden usar comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas, y pastillas para chupar.

Algunos excipientes sólidos adecuados son cargas de carbohidrato o proteína que incluyen, pero no se limitan a, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata, u otras plantas; celulosa tal como metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa sódica; y gomas incluyendo goma arábiga y de tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, goma de agar, ácido algínico, o una sal de los mismos, tales como alginato sódico.

Se proporcionan núcleos de gragea con revestimientos adecuados tales como soluciones concentradas de azúcar, que también pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir tintes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificar el producto o para caracterizar la cantidad de compuesto activo (es decir, dosificación). Las preparaciones farmacéuticas de la invención también se pueden usar por vía oral usando, por ejemplo, cápsulas de ajuste a presión hechas con gelatina, así como cápsulas selladas, blandas hechas de gelatina y un revestimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener modulador de GR mezclado con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos de modulador de GR se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

Para preparar supositorios, primero se mezcla una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa de forma homogénea en la misma, tal como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se permite que enfríe, y por lo tanto que solidifique.

Algunas preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar por disolución del componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados si se desea. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectación tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetileno oxacetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno y sorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un hexitol anhídrido (por ejemplo, monooleato de polioxietileno y sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar para osmolaridad.

65

También se incluyen preparaciones en forma sólida, que se pretenden convertir, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, agentes dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión de un modulador de GR en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de los mismos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como un ejemplo de un vehículo de aceite inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también se pueden presentar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descritos anteriormente, o una mezcla de los mismos. Algunos agentes de emulsión adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno y sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones también pueden contener un agente emoliente, un conservante, o un colorante.

Los moduladores de GR de la invención se pueden administrar por vía transdérmica, mediante una ruta tópica, formulada como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.

Los moduladores de GR y composiciones de la invención también se pueden administrar como microesferas para liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas se pueden administrar a través de inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997). Tanto las vías transdérmicas como intradérmicas proporcionan administración constante durante semanas o meses.

Las formulaciones farmacéuticas de modulador de GR de la invención se pueden proporcionar en forma de una sal y se pueden formar con muchos ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Algunas sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que son las formas correspondientes de base libre. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1 %-2 %, manitol al 2 %-7 % a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con tampón antes de su uso.

En otra realización, las formulaciones de modulador de GR de la invención se pueden administrar mediante el uso de liposomas que se fusionan o se endocitosan con la membrana celular, es decir, empleando ligandos unidos al liposoma, o se unen directamente al oligonucleótido, que se unen a receptores de proteína de membrana de superficie celular dando como resultado endocitosis. Mediante el uso de liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma lleva ligandos específicos para células diana, o se dirigen preferentemente de otro modo a un órgano específico, el investigador se puede centrar en la administración del modulador de GR en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989).

La preparación farmacéutica se encuentra preferentemente en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, envase que contiene cantidades separadas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea, o pastilla para chupar por sí mismos, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar de 0,1 mg a 10000 mg, más habitualmente de 1,0 mg a 1000 mg, lo más habitualmente de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación en particular y la potencia del componente activo. La composición también puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

El régimen de dosificación también tiene en consideración parámetros farmacocinéticos bien conocidos en la técnica, es decir, la tasa de absorción, biodisponibilidad, metabolismo, eliminación, y similares (véase, por ejemplo, Hidalgo-Aragones (1996) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58: 611-617; Groning (1996) Pharmazie 51: 337-341; Fotherby (1996) Contraception 54: 59-69; Johnson (1995) J. Pharm. Sci. 84: 1144-1146; Rohatagi (1995) Pharmazie

50: 610-613; Brophy (1983) Eur. J. Clin. Pharmacol. 24: 103-108; la última edición de Remington, mencionada anteriormente). El estado de la técnica permite que el médico determine el régimen de dosificación para cada paciente individual, modulador de GR y enfermedad o afección tratadas.

5 Las administraciones individuales o múltiples de formulaciones de modulador de GR se pueden administrar dependiendo de la dosificación y frecuencia según sea necesario y tolerado por el paciente. Las formulaciones proporcionarían una cantidad suficiente de agente activo para tratar de forma eficaz la patología. Por lo tanto, en una realización, las formulaciones farmacéuticas para administración oral de modulador de GR se encuentran en una cantidad diaria entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal al día. En una
10 realización alternativa, se usan dosificaciones que tienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg por kg de peso corporal por paciente al día. Se pueden usar dosificaciones más bajas, en particular cuando el fármaco se administra a un sitio anatómicamente aislado, tal como el espacio del líquido cefalorraquídeo (CSF), en contraste con la administración por vía oral, en el torrente sanguíneo, en una cavidad corporal o en un lumen de un órgano. En la administración tópica se pueden usar dosificaciones básicamente más elevadas. Los expertos en la materia conocerán o encontrarán evidentes algunos métodos reales para preparar formulaciones de modulador de GR que se pueden administrar por vía parenteral y que se describen con más detalle en publicaciones tales como Remington, mencionado anteriormente. Véase también Nieman, en "Receptor Mediated Antisteroid Action", Agarwal,
15 *et al.*, eds., De Gruyter, Nueva York (1987).

20 Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar en combinación entre sí, con otros agentes activos conocidos por ser útiles para la modulación de un receptor de glucocorticoide, o con agentes adyuvantes pueden no ser eficaces solos, pero pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

En algunas divulgaciones, la coadministración incluye la administración de un agente activo a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8,
25 10, 12, 16, 20, o 24 horas de un segundo agente activo. La coadministración incluye la administración de dos agentes activos de forma simultánea, de forma aproximadamente simultánea (por ejemplo, en aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, o 30 minutos entre sí), o de forma secuencial en cualquier orden. En algunas divulgaciones, la coadministración se puede realizar mediante coformulación, es decir, preparando una sola composición farmacéutica que incluye ambos agentes activos. En otras divulgaciones, los agentes activos se pueden formular por separado.
30 En otra divulgación, los agentes activos y/o adyuvantes se pueden unir o conjugar entre sí.

Después de formular una composición farmacéutica que incluye un modulador de GR de la invención en un vehículo aceptable, se puede colocar en un envase apropiado y etiquetar para tratamiento de una afección indicada. Para
35 administración de moduladores de GR, tal etiquetado incluirá, por ejemplo, instrucciones con respecto a la cantidad, frecuencia el método de administración.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en forma de una sal y se pueden formar con muchos ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Algunas sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que
40 son las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1 %-2 %, manitol al 2 %-7 % a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con tampón antes de su uso.

En otra realización, las composiciones de la presente invención son útiles para administración parenteral, tal como
45 administración intravenosa (IV) o administración en una cavidad corporal o lumen de un órgano. Las formulaciones para administración normalmente comprenderán una solución de las composiciones de la presente invención disuelta en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran agua y solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Además, de forma convencional se pueden usar aceites no volátiles estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier
50 aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables también se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico. Estas soluciones son estériles y por lo general están libres de materia no deseada. Estas formulaciones se pueden esterilizar con técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables si fuera necesario para aproximar las condiciones fisiológicas tales como ajuste del pH y agentes de
55 taponamiento, agentes para ajuste de toxicidad, por ejemplo, acetato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, lactato sódico y similares. La concentración de las composiciones de la presente invención en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, similares, de acuerdo con el modo de administración en particular seleccionado y las necesidades del paciente. Para administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal
60 como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o de humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución de 1,3-butanodiol.

65 En otra realización, las formulaciones de las composiciones de la presente invención se pueden administrar mediante el uso de liposomas que se fusionan o se endocitosan con la membrana celular, es decir, usando ligandos

unidos al liposoma, o unidos directamente al oligonucleótido, que se unen a receptores de proteína de la membrana superficial de la célula dando como resultado endocitosis. Mediante el uso de liposomas, en particular cuando la y en el liposoma lleva ligandos específicos para células diana, o de otro modo se dirigen de forma preferente a un órgano específico, el investigador se puede centrar en la administración de las composiciones de la presente invención en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989).

V. Método de tratamiento mediante modulación de glucocorticoide

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno o afección a través de modulación de un receptor de glucocorticoide, método que incluye la administración, a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

15 En algunas otras realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno o afección a través de antagonismo de un receptor de glucocorticoide, método que incluye la administración, a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad eficaz del compuesto.

20 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I para uso en métodos para modular la actividad del receptor de glucocorticoide usando las técnicas que se describen en el presente documento. En una realización ejemplar, el método incluye poner en contacto un GR con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula I, y detectar un cambio en la actividad de GR.

25 En una realización a modo de ejemplo, el modulador de GR es un antagonista de la actividad de GR (también denominado en el presente documento "un antagonista de receptor de glucocorticoide"). Un antagonista de receptor de glucocorticoide, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe parcial o totalmente (antagoniza) la unión de un agonista de receptor de glucocorticoide (GR) (por ejemplo, cortisol y análogo de cortisol sintético o natural) a un GR inhibiendo de este modo cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR al agonista.

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

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

50 Algunos ejemplos de trastornos o afecciones adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, Síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, mejora del conocimiento, Síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, debilidad muscular, enfermedades inflamatorias, osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis, enfermedades relacionadas con la función adrenal, infección viral, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, alergias, curación de heridas, comportamiento compulsivo, resistencia a múltiples fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, síndrome de estrés post-traumático, fracturas de huesos después de cirugía, catabolismo médico, depresión psicótica mayor, deterioro cognitivo leve, psicosis, demencia, hiperglucemia, trastornos por estrés, aumento de peso inducido por antipsicóticos, delirio, deterioro cognitivo en pacientes deprimidos, deterioro cognitivo en individuos con síndrome de Down, psicosis asociada con terapia con interferón alfa, dolor crónico, dolor asociado a enfermedad de reflujo gastroesofágico, psicosis postparto, depresión postparto, trastornos neurológicos en niños prematuros y dolores de cabeza con migraña. En algunas realizaciones, el trastorno o afección es depresión psicótica mayor, trastornos por estrés o aumento de peso inducido por antipsicóticos.

VI. Ensayos y métodos para regular la actividad del receptor de glucocorticoide

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a ensayo para sus propiedades antiglucocorticoide. En el presente documento se presentan algunos métodos para someter a ensayo compuestos capaces de modular la actividad del receptor de glucocorticoide. Por lo general, los compuestos de la presente invención son capaces de modular la actividad del receptor de glucocorticoide mediante unión al GR de forma selectiva o evitando que algunos ligandos de GR se unan al GR. En algunos casos, los compuestos presentan alguno o ningún efecto citotóxico.

A. Ensayos de unión

En algunos casos, los moduladores de GR se identifican al identificar de forma sistemática moléculas que compiten con un ligando de GR, tal como dexametasona. Los expertos en la materia reconocerán que existen una serie de formas para realizar ensayos de unión competitiva. En algunos casos, el GR se incubaba previamente con un ligando de GR etiquetado y a continuación se pone en contacto con un compuesto de ensayo. En el presente documento este tipo de ensayo de unión competitiva también se puede denominar ensayo de desplazamiento de unión. La alteración (por ejemplo, una disminución) de la cantidad de ligando unido a GR indica que la molécula es un modulador de GR potencial. Como alternativa, la unión de un compuesto de ensayo a GR se puede medir directamente con un compuesto de ensayo etiquetado. Este último tipo de ensayo se denomina ensayos de unión directa.

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

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

Como alternativa, el ensayo de unión competitiva se puede realizar en fase líquida, y se puede usar cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas en la técnica para separar la proteína etiquetada unida de la proteína etiquetada no unida. Por ejemplo, se han desarrollado varios procedimientos para distinguir entre ligando unido y ligando unido en exceso o entre compuesto de ensayo unido y el compuesto de ensayo sin unir en exceso. Estos incluyen identificación del complejo unido mediante sedimentación en gradientes de sacarosa, electroforesis en gel, o enfoque isoeléctrico en gel; precipitación del complejo de receptor-ligando con sulfato de protamina o adsorción en hidroxilapatito; y la retirada de compuestos o ligandos sin unir mediante adsorción en carbón vegetal revestido con dextrano (DCC) o unión a anticuerpo inmovilizado. Después de la separación se determina la cantidad de ligando o compuesto de ensayo unido.

Como alternativa, se puede realizar un ensayo de unión homogénea en que no es necesaria una etapa de separación. Por ejemplo, una etiqueta en el GR se puede alterar mediante la unión del GR a su ligando o compuesto de ensayo. Esta alteración en el GR etiquetado da como resultado una disminución o aumento de la señal emitida por la etiqueta, de modo que la medida de la etiqueta al final del ensayo de unión permite la detección o cuantificación del GR en el estado unido. Se puede usar una amplia diversidad de etiquetas. El componente se puede etiquetar con uno cualquiera de varios métodos. Algunas etiquetas radiactivas útiles incluyen las que incorporan ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C , o ^{32}P . Algunas etiquetas no radiactivas útiles incluyen las que incorporan fluoróforos, agentes quimioluminiscentes, agentes fosforescentes, agentes electroquimioluminiscentes, y similares. Algunos agentes fluorescentes son especialmente útiles en técnicas analíticas que se usan para detectar desplazamientos en la estructura de la proteína tales como anisotropía de fluorescencia y/o polarización de fluorescencia. La elección de la etiqueta depende de la sensibilidad requerida, facilidad de conjugación del compuesto, requisitos de estabilidad e instrumentación disponible. Para una revisión de diversos sistemas de etiquetado o de producción de señales que se pueden usar, véase el documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.391.904. La etiqueta se puede acoplar de forma directa o indirecta al componente deseado del ensayo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Para someter a ensayo un gran número de compuestos moduladores potenciales se pueden usar algunos métodos de identificación sistemática de alto rendimiento. A continuación, tales "bibliotecas de compuestos" se identifican sistemáticamente en uno o más ensayos, como se describe en el presente documento, para identificar los miembros de la biblioteca (especies o subclases químicas en particular) que presentan una actividad característica deseada. Los expertos en la materia conocen bien la preparación y la identificación sistemática de bibliotecas químicas. En el mercado hay disponibilidad de algunos dispositivos para la preparación de bibliotecas químicas (véase, por ejemplo,

357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA).

B. Ensayos basados en células

5 Algunos ensayos basados en células implican células completas o fracciones de células que contienen GR para someter a ensayo la unión o la modulación de la actividad de GR por un compuesto de la presente invención. Algunos tipos de células a modo de ejemplo que se pueden usar incluyen, por ejemplo, cualquier células de mamífero que incluya leucocitos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, y
10 linfocitos, tales como linfocitos T y linfocitos B, leucemias, linfomas de Burkitt, células tumorales (incluyendo células de virus de tumor de mama de ratón), células endoteliales, fibroblastos, y células cardíacas, células musculares, células de tumores de mama, carcinomas de cáncer de ovario, carcinomas de cuello uterino, glioblastomas, células hepáticas, células renales, y células neuronal, así como células de hongos, incluyendo levadura. Algunas células pueden ser células primarias o células tumorales u otros tipos de líneas de células inmortales. Por supuesto, el GR se puede expresar en células que no expresan una versión endógena de GR.

20 En algunos casos, para identificación sistemática se pueden usar fragmentos de GR, así como fusiones de proteínas. Cuando se desean moléculas que compitan para unión con ligandos de GR, los fragmentos de GR usados son fragmentos capaces de unirse a los ligandos (por ejemplo, dexametasona). Como alternativa, se puede usar cualquier fragmento de GR como una diana para identificar moléculas que se unen a GR. Algunos fragmentos de GR pueden incluir cualquier fragmento de, por ejemplo, al menos 20, 30, 40, 50 aminoácidos hasta una proteína que contiene todos excepto un aminoácido de GR. Por lo general, algunos fragmentos de unión a ligando comprenderán regiones transmembrana y/o la mayor parte o todos los dominios extracelulares de GR.

25 En algunas realizaciones, para identificar moduladores de GR se usa señalización desencadenada por la activación de GR. La actividad de señalización de GR se puede determinar de muchas formas. Por ejemplo, algunos sucesos moleculares corriente abajo se pueden controlar para determinar la señalización de la actividad. Algunos sucesos corriente abajo incluyen las actividades o manifestaciones que se producen como resultado de la estimulación de un receptor de GR. Algunos sucesos corriente abajo a modo de ejemplo útiles en la evaluación funcional de la actividad transcripcional y antagonismo en células no alteradas incluyen regulación positiva de un número de genes dependientes de elemento de respuesta a glucocorticoide (GRE) (PEPCK, tirosina amino transferasa, aromatasa). Además, se pueden usar tipos de células específicas susceptibles a activación del GR, tales como expresión de osteocalcina en osteoblastos que se regula de forma negativa por glucocorticoides; hepatocitos primarios que presentan regulación positiva de PEPCK y glucosa-6-fosfato (G-6-Pasa) mediada por glucocorticoide). También se
30 ha demostrado la expresión genética mediada por GRE en líneas de células transfectadas usando secuencias reguladas por GRE bien conocidas (por ejemplo, el promotor de virus de tumor de mama de ratón (MMTV) transfectado corriente arriba de una construcción de gen indicador). Algunos ejemplos de construcciones de gen indicador útiles incluyen luciferasa (luc), fosfatasa alcalina (ALP) y cloranfenicol acetil transferasa (CAT). La evaluación funcional de la represión transcripcional se puede realizar en líneas celulares tales como monocitos o fibroblastos de piel humana. Algunos ensayos funcionales útiles incluyen los que miden la expresión de IL-6 estimulada por IL-1beta; la regulación negativa de la colagenasa, ciclooxigenasa-2 y diversas quimioquinas (MCP-1, RANTES); o expresión de genes regulada por factores de transcripción de NFkB o AP-1 en líneas de células transfectadas.

45 Por lo general, los compuestos que se someten a ensayo en ensayos de células completas también se someten a ensayo en un ensayo de citotoxicidad. Los ensayos de citotoxicidad se usan para determinar el alcance al que se debe un efecto de modulación percibido por efectos celulares de unión a no GR. En una divulgación a modo de ejemplo, el ensayo de citotoxicidad incluye poner en contacto una célula constitutivamente activa con el compuesto de ensayo. Cualquier disminución de la actividad celular indica un efecto citotóxico.

C. Especificidad

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a un ensayo de especificidad (también denominado ensayo de selectividad en el presente documento). Por lo general, los ensayos de especificidad incluyen someter al
55 ensayo un compuesto que se une al GR *in vitro* o en un ensayo basado en células para el grado de unión a proteínas distintas de GR. Algunos ensayos de selectividad se pueden realizar *in vitro* o en sistemas basados en células, como se ha descrito anteriormente. La unión al GR se puede someter a ensayo con respecto a cualquier proteína apropiada distinta de GR, incluyendo anticuerpos, receptores, enzimas, y similares. En una divulgación a modo de ejemplo, la proteína de unión distinta de GR es un receptor de superficie celular o receptor nuclear. En otra divulgación a modo de ejemplo, la proteína distinta de GR es un receptor de esteroide, tal como receptor de estrógeno, receptor de progesterona, receptor de andrógeno, o receptor de mineralocorticoide.

Los términos y expresiones que se han usado en el presente documento se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención, en el uso de tales términos y expresiones, de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas, o porciones de las mismas, reconociéndose que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Además, una cualquiera o más características de
65

cualquier realización de la invención se pueden combinar con una cualquiera o más de otras características de cualquier otra realización de la invención, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características de los compuestos de modulador de GR se pueden aplicar del mismo modo a los compuestos para uso en métodos para el tratamiento de patologías y/o las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento.

5

VII. Ejemplos

Métodos de LCMS:

10 Método A: los experimentos se realizaron usando un espectrómetro de masas cuadrupolo de Waters Platform LC con una electronebulización iónica positiva y negativa y ELS / Detección de matriz de diodo usando una columna Luna C18 (2) de 3 micrómetros de 30 x 4,6 mm de Phenomenex y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente era agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y un acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante los primeros 50 segundos seguido de un gradiente de hasta un 5 % del disolvente A y disolvente B al 95 % durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante un periodo adicional de 1 minuto.

15

Método B: los experimentos se realizaron usando un espectrómetro de masas cuadrupolo Micromass ZQ2000 de Waters con una electronebulización iónica positiva y negativa y ELS / Detección de matriz de diodo usando una columna Clipseus de 5 micrómetros C18 de 100 x 3,0 mm de Higgins y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial era agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y un acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante el primer minuto seguido de un gradiente de hasta un 5 % del disolvente A y disolvente B al 95 % durante los siguientes 8 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante un periodo adicional de 5 minutos.

20

Método C: los experimentos se realizaron usando un espectrómetro de masas cuadrupolo ZMD de Waters con electronebulización iónica positiva y negativa y ELS / Detección de matriz de diodo usando una columna Luna C18 (2) de 3 micrómetros de 30 x 4,6 mm de Phenomenex y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente era agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y un acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante los primeros 50 segundos seguido de un gradiente de hasta un 5 % del disolvente A y disolvente B al 95 % durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante un periodo adicional de 1 minuto.

25

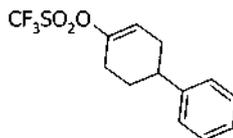
Método D: los experimentos se realizaron usando un espectrómetro de masas cuadrupolo Micromass ZQ2000 de Waters unido a un sistema Acquity UPLC de Waters con un detector de PDA UV usando una columna Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 micrómetros de 100 x 2,1 mm, mantenida a 40 °C. El espectrómetro tiene una fuente de electronebulización que funciona en modo de ión positivo y negativo. El sistema de disolvente inicial era agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y un acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante 0,4 minutos seguido de un gradiente de hasta un 5 % del disolvente A y disolvente B al 95 % durante los siguientes 6,4 minutos.

30

Método E: los experimentos se realizaron usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Quattro Micro de Waters unido a un sistema de HP1100 LC de Hewlett Packard con una electronebulización iónica positiva y negativa y ELS / Detección de matriz de diodo usando una columna Clipseus de 5 micrómetros C18 de 100 x 3,0 mm de Higgins y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial era agua al 85 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 15 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante el primer minuto seguido de un gradiente de hasta un 5 % del disolvente A y disolvente B al 95 % durante los siguientes 13 minutos. El sistema de disolvente se mantuvo constante durante un periodo adicional de 7 minutos antes de volver a las condiciones del disolvente iniciales.

35

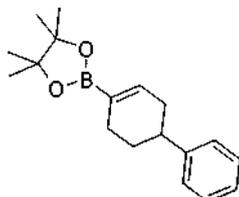
Ejemplo 1: preparación de 5-bencil-6-(4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-diona (2a)



55 Éster de 4-fenil-ciclohex-1-enilo del ácido trifluorometanosulfónico. Una solución de diisopropilamina (4,46 ml) en tetrahidrofurano (25 ml) en atmósfera de nitrógeno a -20 °C se trató con una solución 2,5 M de *n*-butillitio (12,6 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla resultante se enfrió a -78 °C antes de añadir una solución de 4-fenilciclohexanona (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 20 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 3 horas y a continuación se trató con una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (10,76 g) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 horas a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión

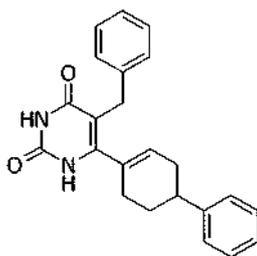
60

reducida y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución de hidróxido sódico 2 M y solución salina saturada, a continuación se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (7,3 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,32-7,31 (2 H, m), 7,24-7,22 (3 H, m), 5,87-5,84 (1 H, m), 2,85-2,84 (1 H, m), 2,55-2,54 (1 H, m), 2,44-2,43 (2 H, m), 2,35-2,34 (1 H, m), 2,09-2,07 (1 H, m), 1,96-1,95 (1 H, m).



10 4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-fenilciclohex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano. Una mezcla de éster de 4-fenil-ciclohex-1-enilo del ácido trifluoro-metanosulfónico (5,8 g), bis(pinacolato)diboro (5,3 g), acetato potásico (5,58 g) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,77 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se desgasificó a continuación se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter dietílico y ciclohexano (de 0:1 a 1:20 en volumen) para proporcionar el compuesto del título (4,0 g).

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,30-7,28 (2 H, m), 7,24-7,15 (3 H, m), 6,65-6,64 (1 H, m), 2,82-2,71 (1 H, m), 2,40-2,36 (2 H, m), 2,23-2,22 (2 H, m), 1,95-1,94 (1 H, m), 1,70-1,68 (1 H, m), 1,43 (3 H, s), 1,28 (9 H, s).

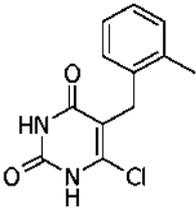
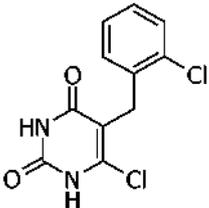
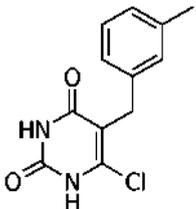


20 5-Bencil-6-(4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-diona (2a). Una mezcla de 5-bencil-6-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona (documento de Patente WO06014394) (1,0 g), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilciclohex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano (1,4 g), bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) (0,06 g) y fluoruro de cesio (1,92 g) en 1,4-dioxano (18 ml) y agua (2 ml) se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 20 minutos. La mezcla resultante se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se filtró para retirar el precipitado. El filtrado se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (de 0:1 a 1:20 en volumen) para proporcionar el compuesto del título 2a en forma de un sólido de color blanquecino (0,48 g). LCMS (Método A): t_R = 3,56 min. (M+H)⁺ = 359. RMN ¹H (DMSO-D₆): δ 11,06 (1 H, s), 10,69 (1 H, s), 7,23-7,21 (10 H, m), 5,84-5,79 (1 H, m), 3,61 (2 H, s), 3,57 (1 H, s), 2,77-2,67 (1 H, m), 2,19-2,16 (3 H, m), 1,84-1,81 (1 H, m), 1,68-1,67 (1 H, m).

Ejemplos 2-4: preparación de 6-(4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-dionas 5-sustituidas

35 Los compuestos intermedios que se muestran en la Tabla 1 se prepararon siguiendo los procedimientos que se describen en el documento de Patente WO06014394.

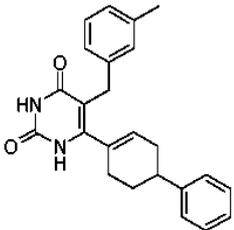
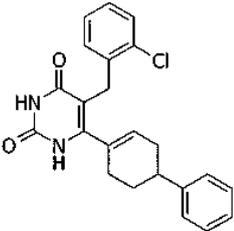
Tabla 1: Compuestos intermedios de cloropirimidinadiona descritos anteriormente

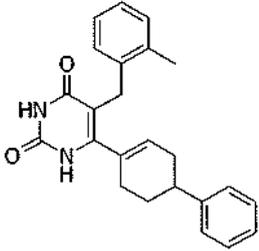
Compuesto Intermedio	Estructura	RMN ¹ H / δ
1a		(DMSO- <i>d</i> ₆): 12,00 (1 H, s), 11,42 (1 H, s), 7,16-7,14 (1 H, m), 7,08-7,07 (2 H, m), 6,92-6,87 (1 H, m), 3,59 (2 H, s), 2,31 (3 H, s).
1b		(DMSO- <i>d</i> ₆): 12,07 (1 H, s), 11,46 (1 H, s), 7,44-7,43 (1 H, m), 7,25-7,24 (2 H, m), 7,11-7,10 (1 H, m), 3,72 (2 H, s).
1c		(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,95 (1 H, s), 11,38 (1 H, s), 7,14 (1 H, t, J = 7,46 Hz), 7,02-6,95 (3 H, m), 3,61 (2 H, s), 2,26 (3 H, s).

Los ejemplos que se muestran en la Tabla 2 se prepararon usando métodos similares a los que se han descrito para el Ejemplo 1, usando los compuestos intermedios 1a-1c de la Tabla 1 en el acoplamiento cruzado final.

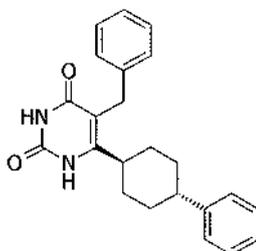
5

Tabla 2: 6-(4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-dionas 5-sustituidas preparadas mediante acoplamiento cruzado catalizado con paladio

Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H/ δ	LCMS
1	2b	 5-(3-Metil-bencil)-6-(4-fenil-ciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-diona	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,06 (1 H, s), 10,68 (1 H, s), 7,26-7,25 (5 H, m), 7,13 (1 H, t, J = 7,78 Hz), 6,94-6,93 (3 H, m), 5,85-5,79 (1 H, m), 3,57 (2 H, s), 2,76-2,65 (1 H, m), 2,37-2,28 (1 H, m), 2,26 (3 H, s), 2,23-2,09 (2 H, m), 2,04-2,00 (1 H, m), 1,87-1,76 (1 H, m), 1,67-1,65 (1 H, m).	(Método B) <i>t</i> _R = 5,13 min (M+H) ⁺ = 373
3	2c	 5-(2-Cloro-bencil)-6-(4-fenil-ciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-diona	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,14 (1 H, s), 10,77 (1 H, s), 7,42-7,41 (1 H, m), 7,24-7,22 (7 H, m), 7,10-7,09 (1 H, m), 5,81-5,75 (1 H, m), 3,67 (2 H, s), 2,71-2,59 (1 H, m), 2,15-2,11 (4 H, m), 1,82-1,73 (1 H, m), 1,59-1,58 (1 H, m).	(Método B) <i>t</i> _R = 5,12 min (M+H) ⁺ = 393

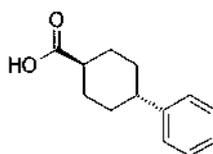
Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H/ δ	LCMS
4	2d	 <p>5-(2-Metil-bencil)-6-(4-fenil-ciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,08 (1 H, s), 10,70 (1 H, s), 7,31-7,23 (2 H, m), 7,20-7,04 (6 H, m), 6,90-6,89 (1 H, m), 5,82-5,76 (1 H, m), 3,53 (2 H, s), 2,69-2,59 (1 H, m), 2,26 (3 H, s), 2,24-1,94 (4 H, m), 1,81-1,70 (1 H, m), 1,58-1,57 (1 H, m).	(Método B) t _R = 5,05 min (M+H) ⁺ = 373

Ejemplo 5: preparación de (E)-5-bencil-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3a)

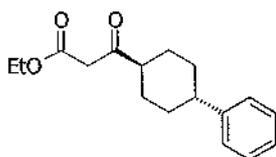


5 (E)-5-Bencil-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3a). Una solución de 5-bencil-6-(4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirimidina-2,4-diona (2a) (380 mg) en una mezcla a [5:2] de IMS/DCM se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (150 mg) y Pd al 10 %/C (100 mg) a 45 psi a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción en bruto se desgasificó con argón, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío para dar un sólido de color crema. RMN ¹H mostraba una mezcla de isómeros cis/trans, una porción de los cuales se separó en isómeros individuales usando una columna C18 Synergy eluyendo con MeOH al 70-80 %/agua (+ ácido fórmico al 0,1 %) durante 20 minutos, a continuación isocrático (80 %) durante un periodo adicional de 5 minutos. La RMN ¹H (constantes de acoplamiento de protones de cabeza de puente del ciclohexano) permitió la asignación del isómero de primera elución como el isómero trans 3a y el segundo como el isómero cis 3bb. Isómero de primera elución 3a: t_R = 10,86 min, (M+H)⁺ = 361. Isómero cis de segunda elución 3bb: t_R = 11,01 min, (M+H)⁺ = 361.

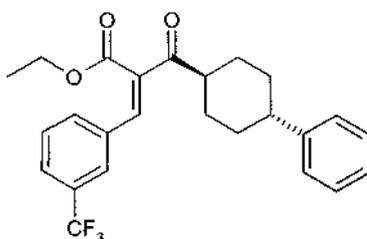
Ejemplo 6: preparación de (E)-6-(4-fenilciclohexil)-5-(3-trifluorometilbencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3b)



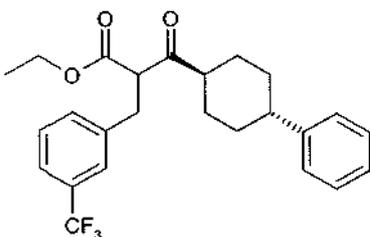
20 Ácido (E)-4-fenilciclohexanocarboxílico (5). Una mezcla de ácido (E)-4-(4-clorofenil)-ciclohexanocarboxílico (4) (15 g) y paladio al 10 % sobre carbón (4 g) en etanol (400 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró a través de Celite[®] y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (150 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 5 M (25 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas que a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 M (200 ml) y se agitó durante 15 minutos y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,27-7,25 (5 H, m), 2,52 (1 H, tt, J = 11,90, 3,44 Hz), 2,48-2,29 (1 H, m), 2,17-2,14 (2 H, m), 2,02-1,98 (2 H, m), 1,56-1,55 (4 H, m).



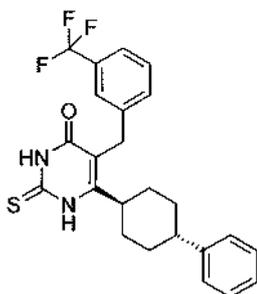
5 Éster de etilo del ácido (E)-3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-propiónico (7). Una mezcla de ácido (E)-4-fenilciclohexanocarboxílico (5) (11 g), dimetilpiridin-4-il-amina (7,3 g), 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (8,5 g) y tamices moleculares de 4 Å (2,0 g) en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se trató con una solución de dicitclohexilcarbodiimida (12,4 g) en diclorometano (40 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas a continuación se filtró y el filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y agua, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en etanol (100 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (de 0:1 a 3:7 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,23-7,22 (5 H, m), 4,25-4,17 (2 H, m), 3,52 (2 H, s), 2,54-2,53 (2 H, m), 2,09-1,99 (4 H, m), 1,54-1,51 (4 H, m), 1,32-1,25 (3 H, m).



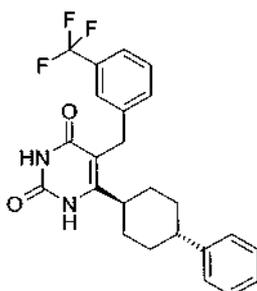
15 Éster de etilo del ácido (Z)-2-(4-fenilciclohexanocarbonil)-3-(3-trifluorometilfenil)-acrílico (10). Se disolvieron éster de etilo del ácido 3-oxo-3-(4-fenil-ciclohexil)-propiónico (7) (11,56 g, 42,1 mmol), 3-trifluorometilbenzaldehído (11 g, 63,15 mmol), ácido acético glacial (7,16 mmol, 0,41 ml) y piperidina (2,1 mmol, 0,21 ml) en tolueno (250 ml) y se calentó en condiciones de Dean y Stark a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con un volumen igual de acetato de etilo y se lavó con HCl ac. 1 M y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar un aceite de color marrón, transparente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: de un 0 a un 10 % de terc-butil metil éter en ciclohexano) para proporcionar 12,3 g (68 %) de éster de etilo del ácido (Z)-2-(4-fenil-ciclohexanocarbonil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrílico. RMN ¹H (400 MHz, 192191), LCMS (método C), t_R = 4,77 min, (M+H)⁺ = 431,2.



30 Éster de etilo del ácido 3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-2-(3-trifluorometilbencil)-propiónico (11). Una mezcla de éster de etilo del ácido (Z)-2-(4-fenilciclohexanocarbonil)-3-(3-trifluorometilfenil)-acrílico (10) (12,3 g, 28,6 mmol) y Pd al 10 % sobre carbono (2,5 g, 20 % en peso) en etanol desnaturalizado (250 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración a través de Celite y se lavaron con etanol. El filtrado se evaporó al vacío para producir un aceite transparente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: de un 0 a un 10 % de terc-butil metil éter en ciclohexano) para proporcionar 8,6 g (70 %) de éster de etilo del ácido 3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-2-(3-trifluorometilbencil)-propiónico (22). RMN ¹H (400 MHz, 192227). LCMS (método A), t_R = 4,76 min, (M+H)⁺ = 433,2 (94 %); t_R = 5,22 min, (M+H)⁺ = 262,9 (6,5 %).

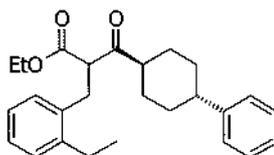


5 (E)-6-(4-Fenilciclohexil)-2-tioxo-5-(3-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (12a). Se disolvieron sodio (5 g, 217,8 mmol) y tiourea (18 g, 236 mmol) en etanol absoluto (300 ml) y se calentaron a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió éster de etilo del ácido 3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-2-(3-trifluorometil-bencil)-propiónico (11) (15,7 g, 36,3 mmol) en etanol absoluto (150 ml) lentamente (temperatura de la mezcla de reacción < 10 °C). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se evaporó al vacío hasta un sólido de color melocotón. El sólido se suspendió en agua (500 ml) y se ajustó a pH = 5 con ácido acético glacial. El precipitado resultante se aisló por filtración, se volvió a disolver en DCM, y se pasó a través de un cartucho de separación de fases para retirar agua. El filtrado se evaporó hasta un sólido de color blanquecino que se trituró en metanol caliente. El sólido se recuperó por filtración y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 4,8 g (30 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, 192268). LCMS (método C): t_R = 4,10 min, (M+H)⁺ = 444,9.



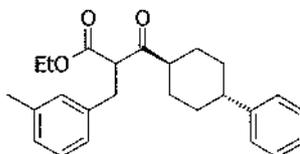
15 (E)-6-(4-Fenilciclohexil)-5-(3-trifluorometilbencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3b). Se suspendió (E)-6-(4-fenilciclohexil)-2-tioxo-5-(3-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-pirimidina-4-ona (12a) (4,8 g, 10,8 mmol) en dioxano (150 ml), y se añadió ácido cloroacético acuoso al 10 % (p/v) (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C, y se añadió dioxano adicional (25 ml) para realizar la disolución completa. El calentamiento continuó durante 64 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron para producir un sólido de color blanquecino que se trituró en metanol caliente. El sólido se recuperó por filtración y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 3,7 g (80 %) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,12 (1 H, s), 10,52 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,51 (3 H, m), 7,30-7,13 (5 H, m), 3,83 (2H, s), 2,90 (1 H, m), 1,83-1,80 (4 H, m), 1,50-1,40 (4 H, m). LCMS (método B): t_R = 5,26 min, (M+H)⁺ = 429,01.

Ejemplo 7: preparación de (E)-5-(3-etilbencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3h)



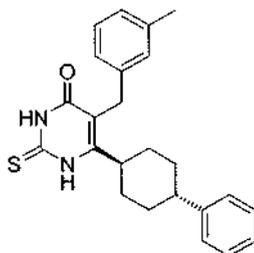
30 Éster de etilo del ácido (E)-2-(2-etilbencil)-3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-propiónico (11a). Una suspensión de hidruro sódico (0,07 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con una solución de éster de etilo del ácido (E)-3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-propiónico (7) (0,50 g) en tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 1-bromometil-2-etilbenceno (0,38 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se inactivo mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina

saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y ciclohexano (de 0:1 a 4:6 en volumen) para proporcionar el compuesto del título (0,86 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,31-7,27 (1 H, m), 7,17-7,16 (6 H, m), 7,09-7,08 (2 H, m), 4,16-4,16 (2 H, m), 3,97 (1 H, t, J = 7,47 Hz), 3,22-3,21 (2 H, m), 2,68 (2 H, c, J = 7,55 Hz), 2,41-2,41 (2 H, m), 1,94-1,92 (3 H, m), 1,75-1,68 (1 H, m), 1,54 (1 H, s), 1,40-1,39 (3 H, m), 1,27-1,18 (6 H, m).

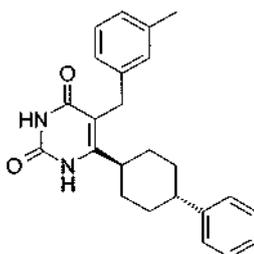


10 Éster de etilo del ácido (E)-2-(3-metilbencil)-3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-propiónico (11h). El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el compuesto 11a mencionado anteriormente. RMN ¹H (CDCl₃): 7,29 (2 H, m), 7,17-7,12 (4 H, m), 7,02-6,95 (3 H, m), 4,16 (2 H, cd, J = 7,13, 2,38 Hz), 3,95 (1 H, t, J = 7,51 Hz), 3,13 (2 H, dd, J = 7,52, 2,32 Hz), 2,45 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 1,97-1,94 (3 H, m), 1,80-1,73 (1 H, m), 1,53-1,27 (4 H, m), 1,22 (3 H, t, J = 7,13 Hz).

15



20 (E)-6-(4-Fenilciclohexil)-2-tioxo-5-(3-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (12g). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 11h como se ha descrito para el compuesto 12a mencionado anteriormente. LCMS (método A): t_R = 4,07 min, (M+H)⁺ = 391.



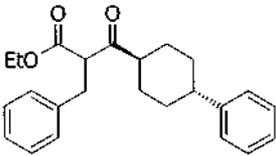
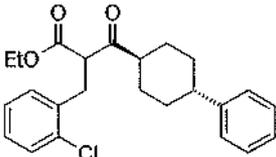
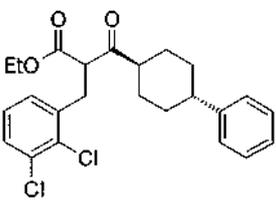
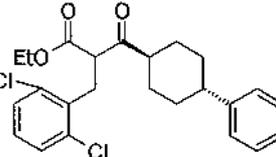
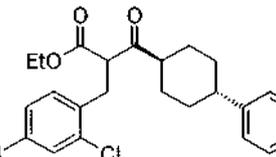
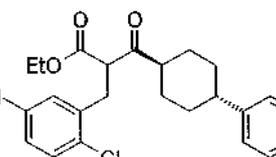
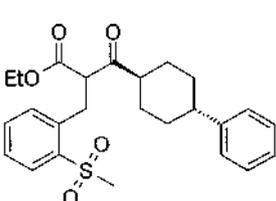
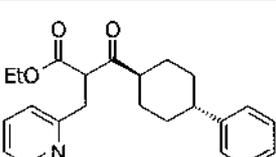
25 (E)-5-(3-Metilbencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3h). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 12g como se ha descrito para el compuesto 3b mencionado anteriormente. RMN ¹H (DMSO-d₆): 11,06 (1 H, s), 10,46 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,18-7,16 (4 H, m), 7,00-6,98 (3 H, m), 3,68 (2 H, s), 2,90-2,79 (1 H, m), 2,48-2,44 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 1,91-1,73 (4 H, m), 1,46-1,43 (4 H, m). LCMS (método B), t_R = 5,17 min, (M+H)⁺ = 375.

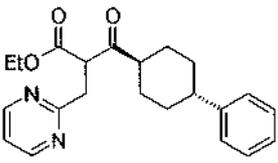
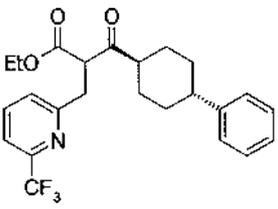
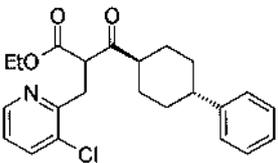
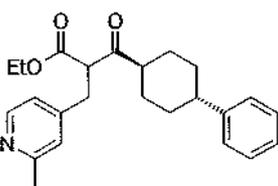
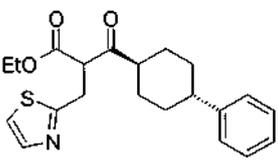
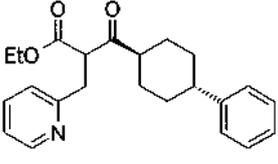
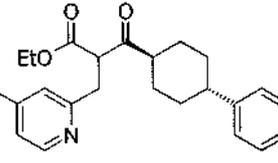
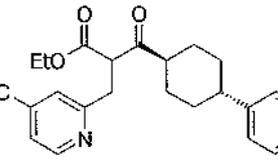
30 **Ejemplos 8-34: preparación de (E)-6-(4-ciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-dionas 5-sustituidas**

Los compuestos intermedios 11 de la Tabla 3 que sigue a continuación se prepararon a partir de 7b como se ha descrito para el compuesto 11a en el Ejemplo 7.

35

Tabla 3: ésteres de etilo del ácido (E)-3-oxo-3-(4-fenilciclohexil)-propiónico 2-sustituidos

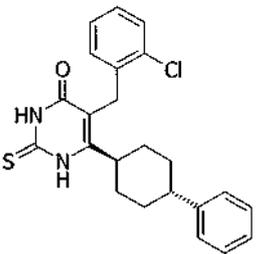
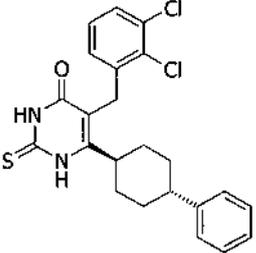
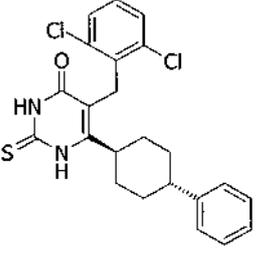
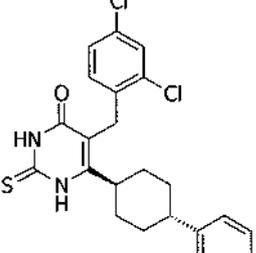
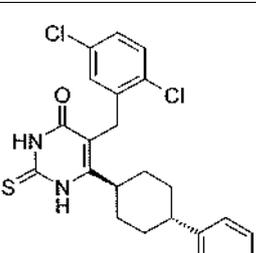
Compuesto intermedio	Estructura	RMN ^1H / δ
11b		(CDCl ₃): 7,30-7,15 (10 H, m), 4,16 (2 H, cd, J = 7,12, 2,88 Hz), 3,96 (1 H, t, J = 7,55 Hz), 3,18-3,16 (2 H, m), 2,44 (2 H, td, J = 11,85, 3,23 Hz), 1,93-1,90 (3 H, m), 1,74-1,73 (1 H, m), 1,51-1,49 (2 H, m), 1,37-1,36 (2 H, m), 1,22 (3 H, t, J = 7,13 Hz).
11c		(CDCl ₃): 7,35-7,17 (9 H, m), 4,20-4,13 (3 H, m), 3,28 (2 H, m), 2,48-2,47 (2 H, m), 1,95-1,92 (3 H, m), 1,77-1,75 (1 H, m), 1,55-1,35 (3 H, m), 1,23-1,15 (1 H, m), 1,22 (3 H, t, J = 7,14 Hz).
11d		(CDCl ₃): 7,37-7,26 (3 H, m), 7,22-7,07 (5 H, m), 4,17-4,16 (3 H, m), 3,32 (2 H, d, J = 7,39 Hz), 2,58-2,41 (2 H, m), 1,97-1,95 (3 H, m), 1,81-1,80 (1 H, m), 1,44 (3 H, m), 1,30-1,18 (1 H, m), 1,24 (3 H, t, J = 7,14 Hz).
11e		(CDCl ₃): 7,29 (4 H, m), 7,21-7,09 (4 H, m), 4,19-4,09 (3 H, m), 3,59-3,45 (2 H, m), 2,53-2,43 (2 H, m), 1,97-1,94 (4 H, m), 1,61-1,60 (2 H, m), 1,48-1,45 (1 H, m), 1,39-1,38 (1 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,15 Hz).
11f		(CDCl ₃): 7,37 (1 H, d, J = 2,04 Hz), 7,31-7,25 (2 H, m), 7,20-7,14 (5 H, m), 4,15-4,14 (3 H, m), 3,24 (2 H, d, J = 7,44 Hz),
11g		(CDCl ₃): 7,31-7,14 (8 H, m), 4,16-4,15 (3 H, m), 3,24 (2 H, d, J = 7,43 Hz), 2,60-2,43 (2 H, m), 2,02-1,90 (3 H, m), 1,87-1,80 (1 H, m), 1,64-1,39 (3 H, m), 1,34-1,24 (1 H, m), 1,24 (3 H, t, J = 7,13 Hz).
11i		(CDCl ₃): 8,05 (1 H, dd, J = 7,91, 1,50 Hz), 7,53 (1 H, td, J = 7,52, 1,53 Hz), 7,44 (1 H, td, J = 7,68, 1,47 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 7,65 Hz), 7,29 (2 H, m), 7,16-7,15 (3 H, m), 4,39 (1 H, t, J = 7,20 Hz), 4,21-4,09 (2 H, m), 3,56-3,42 (2 H, m), 3,11 (3 H, s), 2,59-2,49 (1 H, m), 2,48-2,39 (1 H, m), 1,98-1,86 (3 H, m), 1,84-1,76 (1 H, m), 1,60-1,33 (3 H, m), 1,22-1,15 (1 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,13 Hz).
11j		(CDCl ₃): 7,45 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,21-7,15 (3 H, m), 6,96 (2 H, m), 4,47 (1 H, s), 4,17-4,16 (2 H, m), 3,33 (2 H, m), 2,69 (1 H, m), 2,49 (3 H, s), 1,97 (4 H, m), 1,50-1,48 (2 H, m), 1,30 (1 H, m), 1,24 (3 H, t, J = 7,13 Hz).

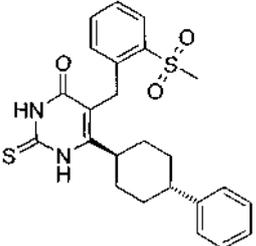
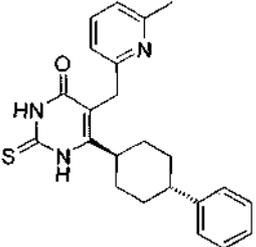
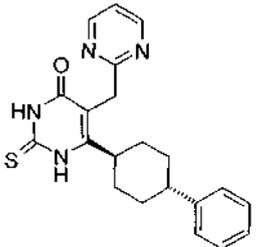
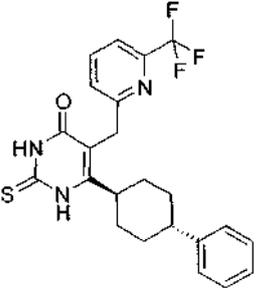
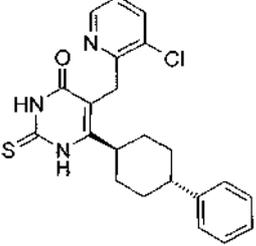
11k		(CDCl ₃): 8,65 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 7,33-7,28 (2 H, m), 7,22-7,17 (3 H, m), 7,13 (1 H, t, J = 4,95 Hz), 4,55 (1 H, m), 4,25-4,18 (2 H, m), 3,70-3,50 (2 H, m), 2,80 (1 H, m), 2,53 (1 H, m), 2,17 (1 H, m), 2,09-1,97 (3 H, m), 1,69-1,42 (4 H, m), 1,27 (3 H, t, J = 7,12 Hz).
11l		(CDCl ₃): 7,76 (1 H, td, J = 7,80, 0,78 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 7,71 Hz), 7,41 (1 H, d, J = 7,88 Hz), 7,33-7,26 (2 H, m), 7,22-7,17 (3 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 8,73, 5,96 Hz), 4,21 (2 H, cd, J = 7,14, 1,24 Hz), 3,56-3,35 (2 H, m), 2,78-2,77 (1 H, m), 2,48-2,47 (1 H, m), 2,01 (4 H, m), 1,51-1,50 (3 H, m), 1,35-1,26 (1 H, m), 1,28 (3 H, t, J = 7,14 Hz).
11m		(CDCl ₃): 8,34 (1 H, dd, J = 4,65, 1,63 Hz), 7,64 (1 H, dd, J = 8,01, 1,56 Hz), 7,31 (2 H, m), 7,25-7,18 (3 H, m), 7,10 (1 H, dd, J = 7,98, 4,74 Hz), 4,58 (1 H, dd, J = 8,13, 6,40 Hz), 4,22 (2 H, c, J = 7,13 Hz), 3,62-3,39 (2 H, m), 2,81 (1 H, m), 2,53 (1 H, m), 2,20-1,95 (4 H, m), 1,68-1,41 (4 H, m), 1,28 (3 H, t, J = 7,12 Hz).
11n		(CDCl ₃): 8,40 (1 H, d, J = 5,17 Hz), 7,31 (2 H, m), 7,19 (3 H, m), 7,02 (1 H, s), 6,96 (1 H, d, J = 5,17 Hz), 4,18 (2 H, m), 3,96 (1 H, t, J = 7,46 Hz), 3,14 (2 H, m), 2,54 (3 H, s), 2,60-2,45 (2 H, m), 1,97 (2 H, m), 1,86-1,80 (1 H, m), 1,64-1,40 (2 H, m), 1,34-1,28 (1 H, m), 1,25 (3 H, t, J = 7,18 Hz).
11o		(CDCl ₃): 7,67 (1 H, d, J = 3,33 Hz), 7,30-7,29 (2 H, m), 7,22-7,18 (4 H, m), 4,45 (1 H, m), 4,22 (2 H, cd, J = 7,13, 3,54 Hz), 3,65-3,50 (2 H, m), 2,71 (1 H, m), 2,51-2,50 (1 H, m), 2,06-1,95 (4 H, m), 1,50-1,31 (4 H, m), 1,27 (3 H, t, J = 7,12 Hz).
11p		(CDCl ₃): 8,51 (1 H, d, J = 4,76 Hz), 7,59 (1 H, t, J = 7,45 Hz), 7,32-7,30 (2 H, m), 7,25-7,08 (5 H, m), 4,51 (1 H, t, J = 7,50 Hz), 4,18 (2 H, m), 3,45-3,28 (2 H, m), 2,69 (1 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,07-1,87 (4 H, m), 1,64-1,28 (4 H, m), 1,23 (3 H, t, J = 7,15 Hz).
11q		(CDCl ₃): 8,34 (1 H, d, J = 5,09 Hz), 7,32-7,26 (2 H, m), 7,22-7,14 (3 H, m), 7,02 (1 H, s), 6,93 (1 H, d, J = 5,25 Hz), 4,49 (1 H, t, J = 7,40 Hz), 4,17 (2 H, cd, J = 7,13, 1,64 Hz), 3,28-3,27 (2 H, m), 2,71-2,64 (1 H, m), 2,52-2,41 (1 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,07-1,88 (4 H, m), 1,62-1,30 (4 H, m), 1,23 (3 H, t, J = 7,13 Hz).
11r		(CDCl ₃): 8,66 (1 H, d, J = 5,07 Hz), 7,43 (1 H, s), 7,36-7,26 (3 H, m), 7,20-7,14 (3 H, m), 4,51 (1 H, m), 4,19 (2 H, cd, J = 7,12, 2,51 Hz), 3,44-3,43 (2 H, m), 2,73-2,72 (1 H, m), 2,50-2,48 (1 H, m), 2,01 (4 H, m), 1,66-1,32 (4 H, m), 1,25 (2 H, t, J = 7,13 Hz).

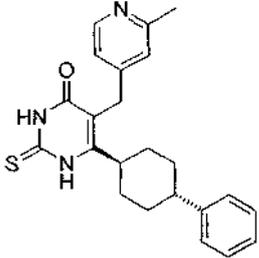
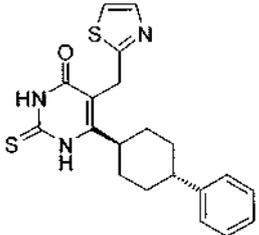
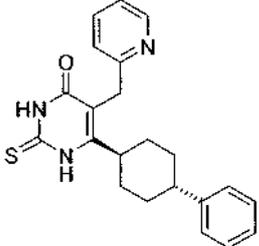
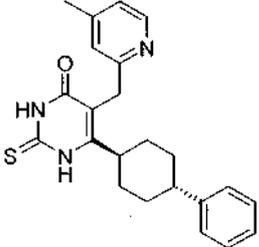
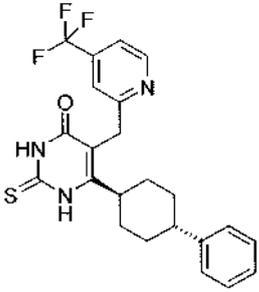
11s		(CDCl ₃): 7,47 (2 H, m), 7,41 (2 H, m), 7,29 (2 H, m), 7,19 (3 H, m), 4,18 (2 H, m), 3,98 (1 H, t, J = 7,53 Hz), 3,25 (2 H, m), 2,56-2,41 (2 H, m), 1,96 (3 H, m), 1,79 (1 H, m), 1,61-1,36 (3 H, m), 1,32-1,25 (1 H, m), 1,23 (4 H, t, J = 7,16 Hz).
11t		(CDCl ₃): 7,35-7,28 (2 H, m), 7,20-7,19 (3 H, m), 6,73 (1 H, d, J = 1,15 Hz), 4,39 (1 H, m), 4,20 (2 H, m), 3,60-3,43 (2 H, m), 2,78-2,66 (1 H, m), 2,56-2,45 (1 H, m), 2,39 (3 H, d, J = 1,01 Hz), 2,06-1,95 (4 H, m), 1,53-1,34 (4 H, m), 1,27 (3 H, t, J = 7,14 Hz).
11u		(CDCl ₃): 7,31-7,26 (2 H, m), 7,23-7,09 (5 H, m), 6,88-6,81 (2 H, m), 4,18-4,09 (3 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,15 (2 H, d, J = 7,39 Hz), 2,52-2,40 (2 H, m), 2,01-1,87 (3 H, m), 1,84-1,73 (1 H, m), 1,57-1,28 (4 H, m), 1,20 (3 H, t, J = 7,13 Hz).
11v		(CDCl ₃): 7,30-7,29 (3 H, m), 7,21-7,15 (3 H, m), 6,42 (1 H, d, J = 7,19 Hz), 6,31 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 4,48 (1 H, t, J = 7,21 Hz), 4,23-4,10 (2 H, m), 3,29-3,12 (2 H, m), 3,04 (6 H, s), 2,65 (1 H, m), 2,47 (1 H, m), 2,05-1,91 (4 H, m), 1,54-1,35 (4 H, s), 1,23 (2 H, t, J = 7,13 Hz).
11w		(CDCl ₃): 7,33-6,70 (8 H, m), 4,17-4,16 (2 H, m), 3,89 (1 H, m), 3,13 (2 H, m), 2,49 (2 H, m), 2,01-1,85 (3 H, m), 1,78 (1 H, m), 1,67-1,29 (4 H, m), 1,23 (3 H, t, J = 6,99 Hz).
11x		(CDCl ₃): 7,31-7,26 (2 H, m), 7,23-7,15 (4 H, m), 7,12-7,08 (1 H, dd, J = 8,41, 2,65 Hz), 6,89 (1 H, td, J = 8,30, 2,65 Hz), 4,22-4,09 (3 H, m), 3,24 (2 H, d, J = 7,47 Hz), 2,57-2,40 (2 H, m), 2,00-1,89 (3 H, m), 1,82-1,74 (1 H, m), 1,60-1,54 (1 H, m), 1,51-1,37 (2 H, m), 1,26-1,18 (1 H, m), 1,23 (3 H, t, J = 7,13 Hz).
11y		(CDCl ₃): 7,31-7,26 (2 H, m), 7,20-7,15 (4 H, m), 6,80-6,77 (2 H, m), 4,22-4,08 (2 H, m), 4,02 (1 H, t, J = 7,56 Hz), 3,16 (2 H, d, J = 7,61 Hz), 2,60-2,41 (2 H, m), 1,97-1,91 (3 H, m), 1,86-1,77 (1 H, m), 1,61-1,39 (2 H, m), 1,23 (3 H, t, J = 7,14 Hz).

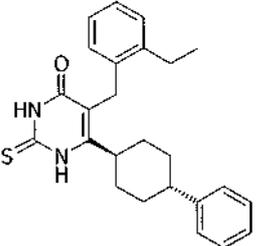
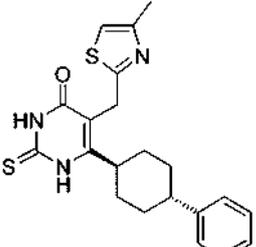
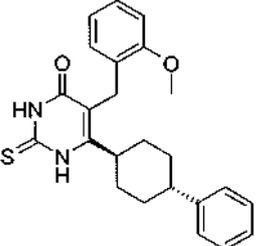
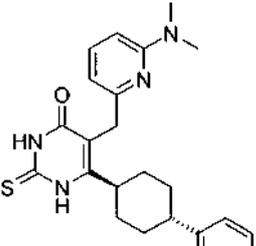
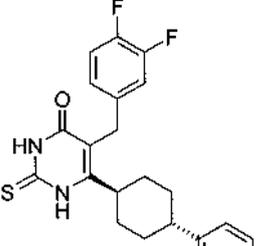
Los compuestos intermedios 11 se convirtieron en los compuestos intermedios 12 de la Tabla 4 que sigue a continuación, como se ha descrito para la preparación de 12a en el Ejemplo 6.

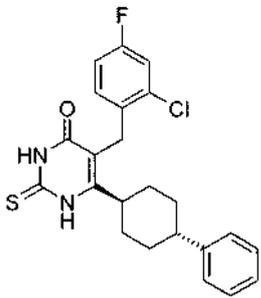
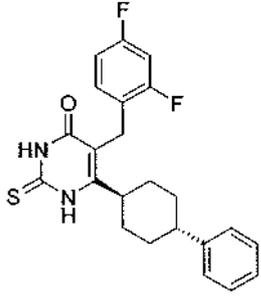
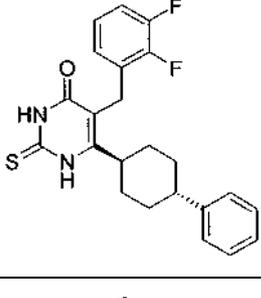
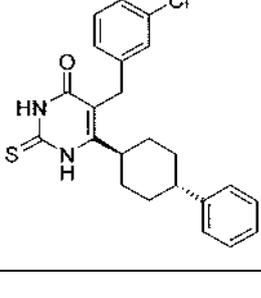
Tabla 4: 2-tioxo-2,3-dihidro-pirimidina-4-onas sustituidas

Compuesto	Estructura	LCMS
12b		(Método A) $t_R = 4,10$ min $(M+H)^+ = 411$
12c		(Método A) $t_R = 4,27$ min $(M+H)^+ = 445$
12d		(Método C) $t_R = 4,16$ min $(M+H)^+ = 445$
12e		(Método A) $t_R = 4,35$ min $(M+H)^+ = 445$
12f		Sin datos disponibles de LCMS o RMN (MXS2705-154-04).

Compuesto	Estructura	LCMS
12h		(Método C) $t_R = 3,48 \text{ min (M+H)}^+ = 455$
12i		(Método A) $t_R = 2,46 \text{ min (M+H)}^+ = 392$
12j		(Método A) $t_R = 3,10 \text{ min (M+H)}^+ = 379$
12k		(Método C) $t_R = 3,91 \text{ min } 446 \text{ (M+H)}^+$
12l		(Método A) $t_R = 3,68 \text{ min (M+H)}^+ = 412/414$

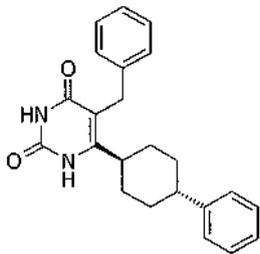
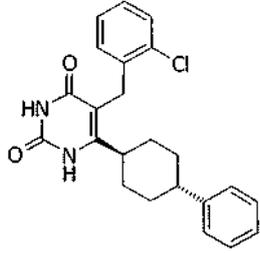
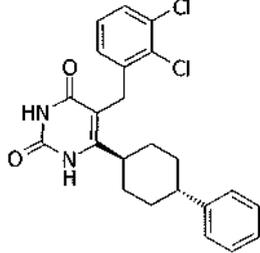
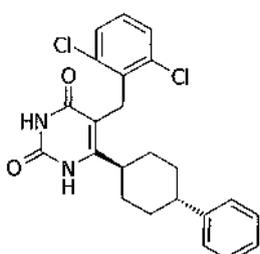
Compuesto	Estructura	LCMS
12m		(Método C) $t_R = 2,28 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 392$
12n		(Método C) $t_R = 3,33 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 384$
12o		(Método C) $t_R = 2,54 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 378$
12p		(Método C) $t_R = 2,41 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 392$
12q		(Método C) $t_R = 3,73 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 384$

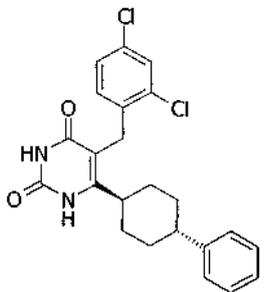
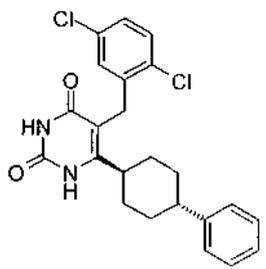
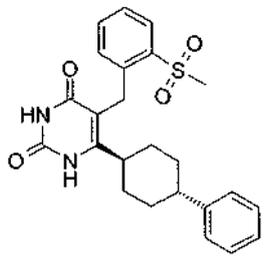
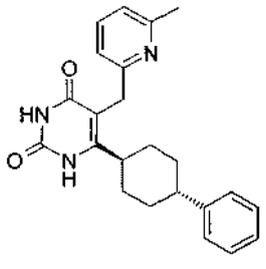
Compuesto	Estructura	LCMS
12r		(Método A) $t_R = 4,19 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 405$
12s		(Método A) $t_R = 3,51 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 398$
12t		(Método A) $t_R = 3,98 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 407$
12u		(Método C) $t_R = 2,43 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 421$
12v		(Método C) $t_R = 3,90 \text{ min}$ $(M+H)^+ = 413$

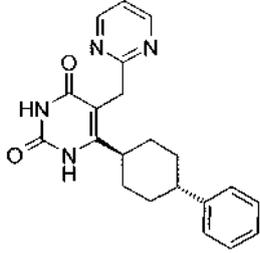
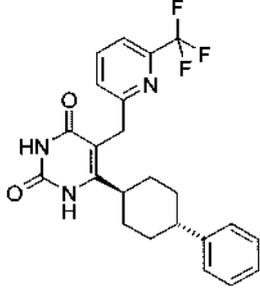
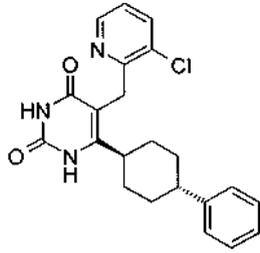
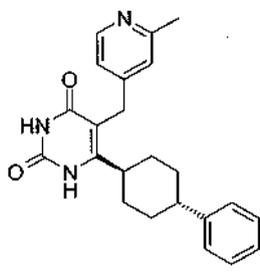
Compuesto	Estructura	LCMS
12w		(Método A) $t_R = 4,19$ min $(M+H)^+ = 429/431$
12x		(Método C) $t_R = 3,96$ min $(M+H)^+ = 413$
12y		(Método A) $t_R = 4,01$ min $(M+H)^+ = 413$
12z		(Método A) $t_R = 4,14$ min $(M+H)^+ = 429$

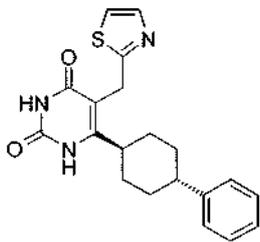
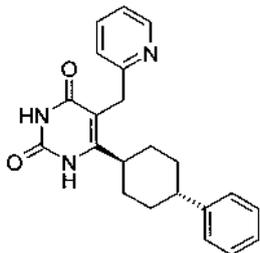
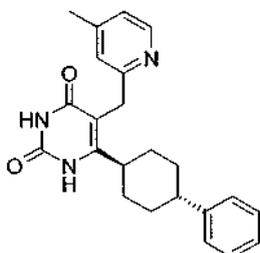
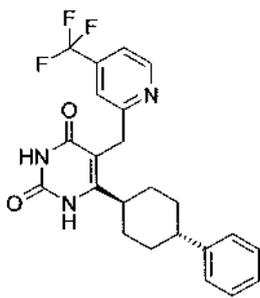
Los compuestos intermedios 12 se convirtieron en los Compuestos 3 de la Tabla 5 que sigue a continuación, del mismo modo que para la preparación de del compuesto 3b en el Ejemplo 6.

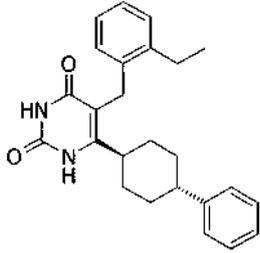
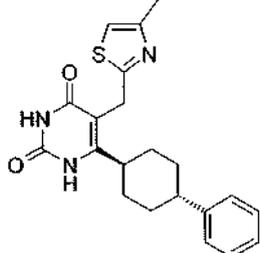
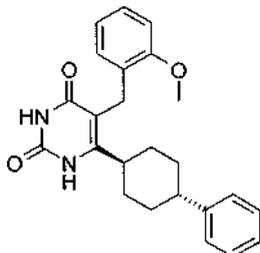
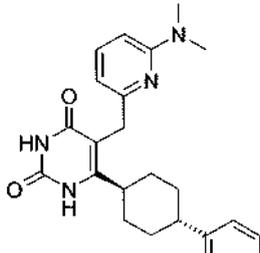
Tabla 5: (E)-6-(4-ciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-dionas 5-sustituidas

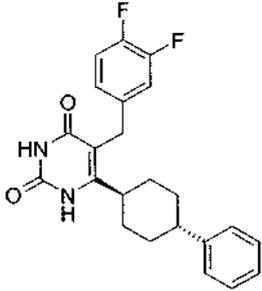
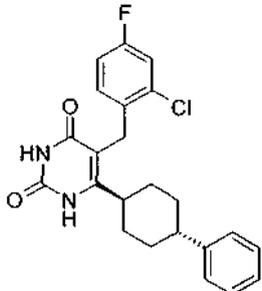
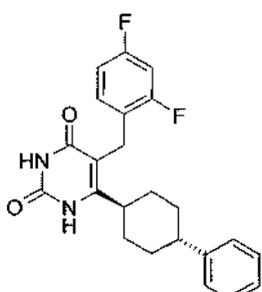
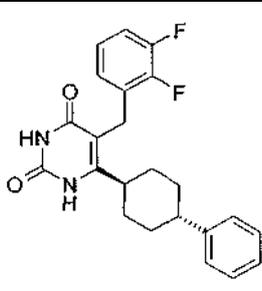
Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H / δ	LCMS
8	3a	 <p>(E)-5-Bencil-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,07 (1 H, s), 10,47 (1 H, s), 7,22-7,20 (10 H, m), 3,72 (2 H, s), 2,87-2,85 (1 H, m), 2,54-2,44 (1 H, m), 1,91-1,72 (4 H, m), 1,49-1,38 (4 H, m).	(Método B) t _R = 4,94 min (M+H) ⁺ = 361
9	3c	 <p>(E)-5-(2-Clorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,14 (1 H, s), 10,58 (1 H, s), 7,44 (1 H, dd, J = 7,47, 1,80 Hz), 7,22-7,21 (7 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 7,28, 2,13 Hz), 3,78 (2 H, s), 2,70-2,57 (1 H, m), 2,48-2,43 (1 H, m), 1,95-1,80 (2 H, m), 1,82-1,72 (2 H, m), 1,48 (2 H, d, J = 12,39 Hz), 1,39-1,35 (2 H, m).	(Método B) t _R = 5,25 min (M+H) ⁺ = 395
10	3d	 <p>(E)-5-(2,3-Diclorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,15 (1 H, s), 10,60 (1 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 7,98, 1,47 Hz), 7,26-7,25 (3 H, m), 7,19-7,17 (3 H, m), 7,05 (1 H, dd, J = 7,81, 1,45 Hz), 3,82 (2 H, s), 2,65-2,62 (1 H, m), 2,48-2,44 (1 H, m), 1,91-1,88 (2 H, m), 1,78-1,75 (2 H, m), 1,57-1,46 (2 H, m), 1,41-1,38 (2 H, m).	(Método B) t _R = 5,53 min (M+H) ⁺ = 429
11	3e	 <p>(E)-5-(2,6-Diclorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,06 (1 H, s), 10,42 (1 H, s), 7,48 (2 H, d, J = 8,04 Hz), 7,28-7,27 (3 H, m), 7,15-7,14 (3 H, m), 4,03 (2 H, s), 2,47-2,39 (1 H, m), 1,75-1,71 (5 H, m), 1,15-1,11 (4 H, m).	(Método B) t _R = 5,31 min (M+H) ⁺ = 429

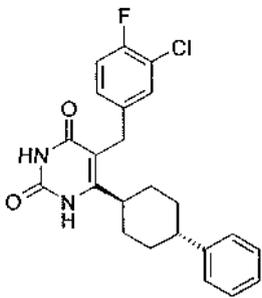
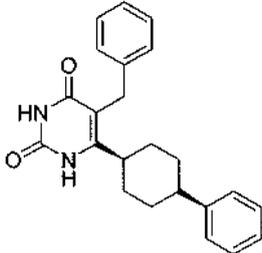
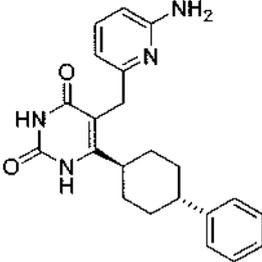
Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H / δ	LCMS
12	3f	 <p>(E)-5-(2,4-Diclorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,16 (1 H, s), 10,61 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 2,21 Hz), 7,36-7,23 (3 H, m), 7,20-7,14 (3 H, m), 7,10 (1 H, d, J = 8,42 Hz), 3,74 (2 H, s), 2,70-2,58 (1 H, m), 2,48-2,43 (1 H, m), 1,91-1,88 (2 H, m), 1,81-1,77 (2 H, m), 1,56-1,41 (2 H, m), 1,45-1,34 (2 H, m).	(Método B) t _R = 5,68 min (M+H) ⁺ = 429
13	3g	 <p>(E)-5-(2,5-Diclorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,15 (1 H, s), 10,61 (1 H, s), 7,50 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 7,29-7,28 (3 H, m), 7,16-7,15 (4 H, m), 3,78 (2 H, s), 2,74-2,62 (1 H, m), 2,49-2,42 (1 H, m), 1,92-1,88 (2 H, m), 1,81-1,77 (2 H, m), 1,46-1,42 (4 H, m).	(Método B) t _R = 5,45 min (M+H) ⁺ = 429
14	3i	 <p>(E)-5-(2-Metanosulfonilbencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,17 (1 H, s), 10,63 (1 H, s), 7,95 (1 H, dd, J = 7,92, 1,42 Hz), 7,61 (1 H, td, J = 7,58, 1,45 Hz), 7,47-7,45 (1 H, m), 7,26-7,24 (2 H, m), 7,18-7,16 (4 H, m), 4,14 (2 H, s), 3,37 (3 H, s), 2,83-2,79 (1 H, m), 2,47-2,44 (1 H, m), 1,89-1,86 (2 H, m), 1,80-1,70 (2 H, m), 1,56-1,46 (2 H, m), 1,47-1,34 (2 H, m).	(Método B) t _R = 4,41 min (M+H) ⁺ = 439
15	3j	 <p>(E)-5-(6-Metilpiridin-2-ilmetil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona (aislada en forma de clorhidrato)</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,04 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 7,54 (1 H, t, J = 7,66 Hz), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,23-7,15 (3 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 7,60 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 7,72 Hz), 3,79 (2 H, s), 3,11-3,03 (1 H, m), 2,58-2,52 (1 H, m), 2,41 (3 H, s), 1,84-1,83 (4 H, m), 1,60-1,48 (2 H, m), 1,53-1,41 (2 H, m).	(Método B) t _R = 3,04 min (M+H) ⁺ = 376

Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H / δ	LCMS
16	3k	 <p>(E)-6-(4-Fenilciclohexil)-5-pirimidin-2-ilmetil-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,03 (1 H, s), 10,49 (1 H, s), 8,70 (2 H, d, J = 4,89 Hz), 7,28-7,27 (3 H, m), 7,19-7,17 (3 H, m), 4,02 (2 H, s), 2,80-2,77 (1 H, m), 2,49-2,44 (1 H, m), 1,85-1,82 (4 H, m), 1,50 (2 H, d, J = 12,32 Hz), 1,47-1,31 (2 H, m).	(Método B) t _R = 3,73 min (M+H) ⁺ = 363
17	3l	 <p>(E)-5-(6-Trifluorometilpiridin-2-ilmetil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,11 (1 H, s), 10,55 (1 H, s), 7,98 (1 H, t, J = 7,83 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 7,69 Hz), 7,55 (1 H, d, J = 7,93 Hz), 7,28 (2H, t, J = 7,48 Hz), 7,18-7,17 (4 H, m), 3,94 (2 H, s), 3,03 (1 H, s), 1,86-1,81 (4 H, m), 1,50 (4 H, dd, J = 33,29, 12,83 Hz).	
18	3m	 <p>(E)-5-(3-Cloropiridin-2-ilmetil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,02 (1 H, s), 10,50 (1 H, s), 8,40 (1 H, dd, J = 4,66, 1,46 Hz), 7,89 (1 H, dd, J = 8,03, 1,47 Hz), 7,27-7,25 (3 H, m), 7,18-7,15 (3 H, m), 3,98 (2 H, s), 2,69-2,66 (1 H, m), 2,48-2,43 (1 H, m), 1,87-1,84 (2 H, m), 1,81-1,70 (2 H, m), 1,52-1,49 (2 H, m), 1,45-1,30 (2 H, m).	(Método B) t _R = 4,57 min (M+H) ⁺ = 396
19	3n	 <p>(E)-5-(2-Metilpiridin-4-ilmetil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,11 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, J = 5,14 Hz), 7,23-7,20 (5 H, m), 7,07 (1 H, s), 6,99 (1 H, d, J = 5,24 Hz), 3,69 (2 H, s), 2,82-2,74 (1 H, m), 2,55-2,50 (1 H, m), 2,40 (3 H, s), 1,95-1,75 (4 H, m), 1,49-1,45 (4 H, m).	(Método B) t _R = 2,96 min (M+H) ⁺ = 376

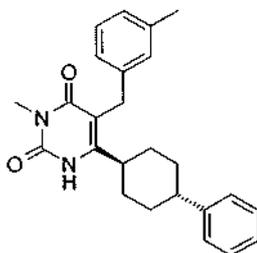
Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H / δ	LCMS
20	3o	 <p>(E)-6-(4-Fenilciclohexil)-5-tiazol-2-ilmetil-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,16 (1 H, s), 10,61 (1 H, s), 7,67 (1 H, d, J = 3,32 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 3,32 Hz), 7,31-7,14 (5 H, m), 4,07 (2 H, s), 3,01-2,89 (1 H, m), 2,58-2,52 (1 H, m), 1,87-1,84 (4 H, m), 1,62-1,58 (2 H, m), 1,50-1,48 (2 H, m).	(Método B) t _R = 4,09 min (M+H) ⁺ = 368
21	3p	 <p>(E)-5-(Piridin-2-ilmetil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,07 (1 H, s), 10,49 (1 H, s), 8,45 (1 H, d, J = 4,89 Hz), 7,68 (1 H, td, J = 7,66, 1,88 Hz), 7,28 (2 H, m), 7,19-7,18 (5 H, m), 3,87 (2 H, s), 2,95 (1 H, m) 1,90-1,76 (4 H, m), 1,48-1,44 (4 H, m).	(Método B) t _R = 3,11 minutos (M+H) ⁺ = 362
22	3q	 <p>(E)-5-(4-Metilpiridin-2-ilmetil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,04 (1 H, s), 10,47 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, J = 5,02 Hz), 7,27 (2 H, m), 7,20-7,18 (3 H, m), 7,03-6,97 (2 H, m), 3,80 (2 H, s), 2,93 (1 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,81 (4 H, m), 1,46-1,42 (4 H, m),	(Método B) t _R = 3,06 min (M+H) ⁺ = 376
23	3r	 <p>(E)-5-(4-Trifluorometilmetilpiridin-2-ilmetil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,08 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 8,73 (1 H, d, J = 5,14 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 5,22 Hz), 7,27 (2 H, m), 7,19-7,17 (3 H, m), 3,99 (2 H, s), 2,91 (1 H, m), 1,90-1,79 (4 H, m), 1,45 (4 H, m).	(Método B) t _R = 4,78 min (M+H) ⁺ = 430

Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H / δ	LCMS
24	3s	 <p>(E)-5-(2-Etilbencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,08 (1 H, s), 10,52 (1 H, s), 7,27-7,25 (2 H, m), 7,16-7,15 (6 H, m), 6,91-6,87 (1 H, m), 3,70 (2 H, s), 2,72 (2 H, c, J = 7,51 Hz), 2,63-2,60 (1 H, m), 2,50-2,42 (1 H, m), 1,90-1,87 (2 H, m), 1,81-1,70 (2 H, m), 1,53-1,42 (2 H, m), 1,39-1,23 (2 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,51 Hz).	(Método B) t _R = 4,94 min (M+H) ⁺ = 361
25	3t	 <p>(E)-5-(4-Metiltiazol-2-ilmetil)-6-(4-Fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,15 (1 H, s), 10,61 (1 H, s), 7,27-7,15 (5 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 1,12 Hz), 4,00 (2 H, s), 2,95 (1 H, m), 2,52 (1 H, m), 2,28 (3 H, d, J = 1,04 Hz) 1,87-1,83 (4 H, m), 1,54-1,51 (4 H, m).	(Método B) t _R = 4,26 min (M+H) ⁺ = 382
26	3u	 <p>(E)-5-(2-Metoxibencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,07 (1 H, s), 10,49 (1 H, s), 7,27 (2 H, m), 7,17-7,16 (4 H, m), 6,97 (2 H, m), 6,84 (1 H, td, J = 7,42, 1,08 Hz), 3,86 (3 H, s), 3,64 (2 H, s), 2,74-2,71 (1H, m), 1,83 (4 H, m), 1,40-1,37 (4 H, m).	(Método B) t _R = 4,95 min (M+H) ⁺
27	3v	 <p>(E)-5-(6-Dimetilaminopiridin-2-il)metil-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,00 (1 H, s), 10,40 (1 H, s), 7,36 (1 H, dd, J = 8,42, 7,29 Hz), 7,27 (2 H, m), 7,17 (3 H, m), 6,45-6,33 (2 H, m), 3,65 (2 H, s), 2,99 (6 H, s), 1,85-1,81 (4 H, m), 1,47 (4 H, m).	(Método B) t _R = 3,22 min (M+H) ⁺ = 405

Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H / δ	LCMS
28	3w	 <p>(E)-5-(3,4-Difluorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,13 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 7,27-7,24 (7 H, m), 7,07 (1 H, s), 3,73 (2 H, s), 2,85 (1 H, m), 1,94-1,75 (4 H, m), 1,50-1,47 (4 H, m).	(Método B) <i>t</i> _R = 5,02 min (M+H) ⁺ = 397
29	3x	 <p>(E)-5-(2-Cloro-4-fluorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,16 (1 H, s), 10,61 (1 H, s), 7,45 (1 H, dt, J = 8,70, 1,44 Hz), 7,28 (2 H, m), 7,17-7,15 (5 H, m), 3,75 (2 H, s), 2,65 (1 H, t, J = 12,12 Hz), 1,87-1,84 (4 H, m), 1,57-1,34 (4 H, m).	(Método B) <i>t</i> _R = 5,33 min (M+H) ⁺ = 413
30	3y	 <p>(E)-5-(2,4-Difluorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,11 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 7,27 (2 H, m), 7,18 (5 H, m), 6,98 (1 H, td, J = 8,43, 2,67 Hz), 3,69 (2 H, s), 2,78 (1 H, t, J = 12,03 Hz), 1,88-1,85 (4 H, m), 1,47-1,44 (4 H, m).	(Método B) <i>t</i> _R = 5,09 min (M+H) ⁺ = 397
31	3z	 <p>(E)-5-(2,3-Difluorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,12 (1 H, s), 10,56 (1 H, s), 7,21-7,19 (7 H, m), 6,97 (1 H, t, J = 7,16 Hz), 3,77 (2 H, s), 2,77 (1 H, m), 1,86-1,83 (4 H, m), 1,47 (4 H, m).	(Método B) <i>t</i> _R = 5,05 min (M+H) ⁺ = 397

Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN ¹ H / δ	LCMS
32	3aa	 <p>(E)-5-(3-Cloro-4-fluorobencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,11 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 7,45 (1 H, dd, J = 7,28, 2,14 Hz), 7,25-7,24 (7 H, m), 3,72 (2 H, s), 2,89 (1 H, m), 1,93-1,75 (4 H, m), 1,51-1,48 (4 H, m).	(Método B) t _R = 5,22 min (M+H) ⁺ = 413
33	3bb		(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,01 (1 H, s), 10,49 (1 H, s), 7,37-7,33 (2 H, m), 7,32-7,24 (4 H, m), 7,20-7,13 (4 H, m), 3,71 (2 H, s), 2,99 (1 H, s a) 2,85-2,74 (1 H, m), 2,17-2,03 (2 H, m), 1,82-1,66 (4 H, m), 1,27-1,14 (2 H, m).	(Método E) t _R = 11,01 min (M ⁺ H) ⁺ = 361
34	3cc		(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,02 (1 H, s), 10,45 (1 H, s), 7,31-7,20 (5 H, m), 7,19-7,13 (1 H, m), 6,27-6,19 (2 H, m), 5,76 (2 H, s), 3,61 (2 H, s), 2,98-2,85 (1 H, m) 2,56-2,45 (1 H, m), 1,92-1,72 (4 H, m), 1,57-1,37 (4 H, m).	(Método D) t _R = 3,00 min (M+H) ⁺ = 377

Ejemplo 35: (E)-3-metil-5-(3-metilbencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona (13a)



5

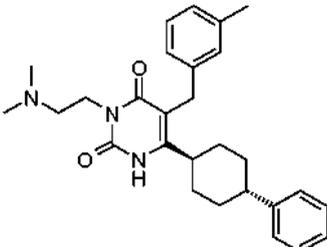
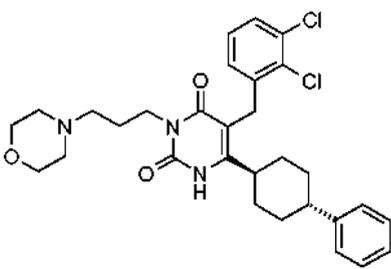
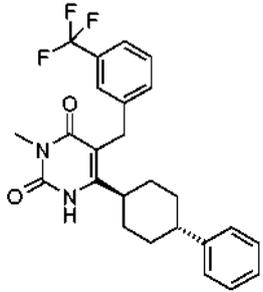
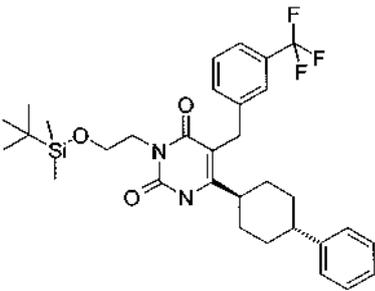
(E)-3-Metil-5-(3-metilbencil)-6-(4-fenilciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona (13a). Se añadió hidruro sódico (2,1 mg; 0,053 mmol) a una solución del compuesto 3h (20 mg; 0,053 mmol) en DMF seca (2 ml), seguido de la adición de 3,3 μl (0,053 mmol) de MeI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió 1 eq adicional de NaH y se añadió MeI durante las 24 h siguientes. Los contenidos se diluyeron con agua (0,5 ml) y se concentraron al vacío, y el residuo resultante se purificó por LC preparativa (columna C18 eluyendo con CH₃CN al 30-95 %/H₂O + ácido fórmico al 0,1 %), para dar el producto del título (13 mg) después de liofilización. RMN ¹H δ (ppm) (DMSO- *d*₆): 10,76 (1 H, s), 7,28 (2 H, m), 7,18-7,17 (4H, m), 7,05-6,92 (3 H, m), 3,74 (2 H, s), 3,16 (3 H, s), 2,90 (1 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,90-1,78 (4 H, m), 1,48 (4 H, m). LCMS (Método B): t_R = 5,56 minutos, (M+H)⁺ = 389.

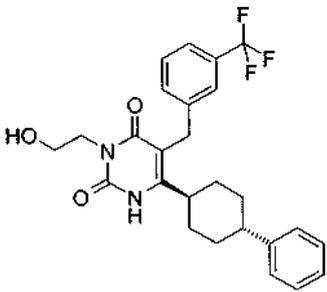
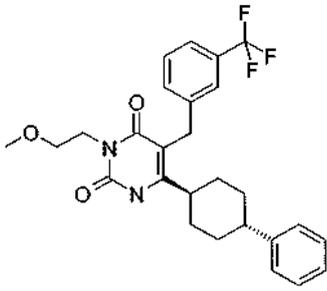
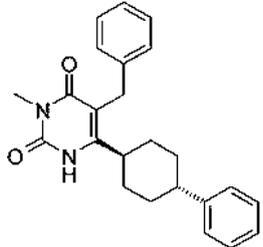
15 Ejemplos 36-42: preparación de (E)-3-alkil-6-(4-ciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-dionas 5-sustituidas

Los compuestos de Ejemplo de la Tabla 6 que sigue a continuación se prepararon a partir de los compuestos 3 apropiados con los agentes de alquilación necesarios, tal como se describe a continuación para los Ejemplos 4-41.

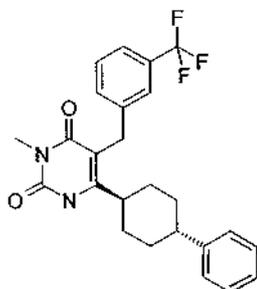
Para reacciones relacionadas que describen alquilación de aminas, véanse las páginas 397-408 de Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations. Nueva York: VCH Publishers, Inc., 1989.

Tabla 6: (E)-3-alkil-6-(4-ciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-dionas 5-sustituidas

Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN/ δ	LCMS
2	13b	 <p>(E)-3-(2-Dimetilamino-etil)-5-(3-metil-bencil)-6-(4-fenil-ciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- d_6): 10,71 (1 H, s), 7,30-7,26 (2 H, m), 7,12-7,10 (4 H, m), 6,99-6,97 (3 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,88 Hz), 3,73 (2 H, s), 2,89 (1 H, m), 2,41 (2 H, t, J = 6,88 Hz), 2,25 (3 H, s), 2,18 (6 H, s), 1,90-1,79 (4 H, m), 1,46 (4 H, m).	(Método B) (M+H) ⁺ = 446
3	13c	 <p>(E)-5-(2,3-Dicloro-bencil)-3-(3-morfolin-4-il-propil)-6-(4-fenil-ciclohexil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- d_6): 11,00 (1H, s), 9,96 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,27 (3H, m), 7,17 (3H, m), 7,08 (1H, d), 3,96 (2H, d), 3,89 (2H, s), 3,85 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,40 (2H, d), 3,08 (4H, m), 2,71 (2H, t), 1,95 (4H, m), 1,79 (2H, d), 1,54 (2H, d), 1,43 (2H, m).	(Método B) (M+H) ⁺ = 556
4	13d	 <p>(E)-3-Metil-6-(4-fenilciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- d_6): 10,82 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,55-7,45 (3H, m), 7,31-7,25 (2 H, m), 7,23-7,14 (3 H, m), 3,89 (2 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,01-2,87 (1 H, m), 2,57-2,38 (1 H, m), 1,97-1,74 (4 H, m), 1,58-1,38 (4 H, m).	(Método D) (M+H) ⁺ = 443
39	13e	 <p>(E)-3-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(CDCl ₃): 9,08 (1 H, s), 7,51-7,36 (4H, m), 7,35-7,27 (2H, m), 7,25-7,15 (3H, m), 4,18 (2H, t, J = 6 Hz), 3,92-3,84 (4 H, m), 2,93-2,77 (1 H, m), 2,66-2,51 (1 H, m), 2,09-1,97 (2 H, m), 1,79-1,68 (4 H, m), 1,60-1,46 (2 H, m), 0,81 (9H, s), -0,03 (6H, s).	(Método A): (M+H) ⁺ = 587

Ejemplo	Compuesto	Estructura	RMN/ δ	LCMS
40	13f	 <p>(E)-3-(2-Hidroxi-etil)-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- d_6): 10,77 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,54-7,49 (3 H, m), 7,31-7,25 (2 H, m), 7,22-7,14 (3 H, m), 4,75 (1 H, t, J = 5,9 Hz), 3,94-3,85 (4 H, m), 3,55-3,47 (2 H, m), 2,98-2,87 (1 H, m), 2,55-2,44 (1 H, m), 1,97-1,73 (4 H, m), 1,57-1,37 (4 H, m).	(Método D): (M+H) ⁺ = 473
41	13g	 <p>(E)-3-(2-Metoxi-etil)-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona</p>	(DMSO- d_6): 10,81 (1 H, s), 7,62 (1 H, s), 7,55-7,47 (3 H, m), 7,31-7,25 (2 H, m), 7,23-7,14 (3 H, m), 4,00 (2H, t), 3,88 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,24 (3 H, s), 2,99-2,88 (1 H, m), 2,57-2,45 (1H, m), 1,97-1,73 (4 H, m), 1,57-1,38 (4 H, m).	(Método D): (M+H) ⁺ = 487
42	13h		(DMSO- d_6): 10,77 (1 H, s), 7,33-7,10 (10H, m), 3,78 (2H, s), 3,17 (3 H, s), 2,95-2,84 (1 H, m), 2,56-2,44 (1 H, m), 1,96-1,74 (4 H, m), 1,54-1,40 (4 H, m).	(Método D): (M+H) ⁺ = 375

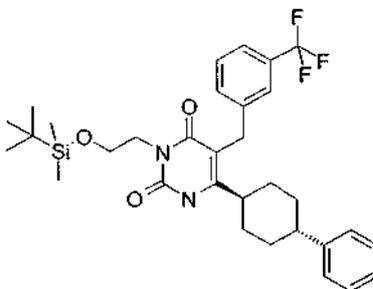
Ejemplo 38. Preparación de (E)-3-metil-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (13d)



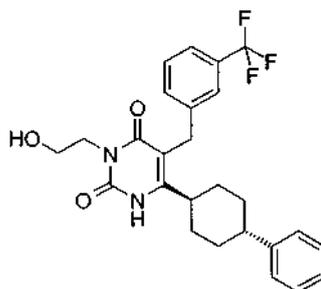
5

Se añadió hidruro sódico (6 mg; 0,14 mmol) a una solución de (E)-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3b) (50 mg; 0,117 mmol) en DMF seca (3 ml), seguido de la adición de 9 μ l (0,14 mmol) de yoduro de metilo después de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 0,2 equivalentes adicionales de NaH y MeI y la agitación continuó durante 2 horas y 25 minutos. A continuación, los contenidos se diluyeron con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se volvió a cristalizar hirviendo metanol para proporcionar el producto, 10,2 mg. t_R = 5,63 minutos.

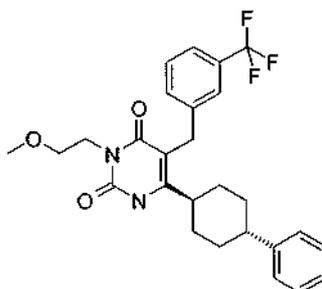
10

Ejemplo 39. Preparación de (E)-3-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi-etil]-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (13e)

5 Se añadió hidruro sódico (18 mg; 0,46 mmol) a una solución de (E)-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3b) (150 mg; 0,35 mmol) en DMF seca (5 ml), seguido de la adición de 9 μ l (0,14 mmol) de (2-bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano después de 25 minutos a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadieron 2,5 equivalentes adicionales de NaH y MeI durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml) y a continuación la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (de 0:1 a 1:0 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 57 mg. t_R = 5,09 minutos.

Ejemplo 40. Preparación de (E)-3-(2-hidroxi-etil)-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (13f)

20 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 141 μ l; 0,141 mmol) a una solución en agitación de (E)-3-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi-etil]-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (13f) (55 mg; 0,094 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se dejó reposar durante 5 días. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El material se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (de 0:1 a 1:0 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 20 mg. t_R = 5,28 minutos.

Ejemplo 41. Preparación de (E)-3-(2-metoxi-etil)-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (13g)

30 Se añadió hidruro sódico (13 mg; 0,316 mmol) a una solución de (E)-6-(4-fenil-ciclohexil)-5-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (3b) (104 mg; 0,243 mmol) en DMF seca (4 ml), seguido de la adición de 30 μ l (0,316 mmol)

de 1-bromo-2-metoxietano después de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y a continuación las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El material se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (de 0:1 a 1:0 en volumen) y a continuación se purificó mediante LC preparativa (columna C18 eluyendo con CH_3CN al 10-98 %/ H_2O + ácido fórmico al 0,1 %, para dar el producto, 7 mg después de liofilización. $t_R = 5,70$ minutos.

Ejemplo 43: ensayo de unión de receptor de glucocorticoide

Lo que sigue a continuación es una descripción de un ensayo para determinar la inhibición de la unión de dexametasona del Receptor de Glucocorticoide Recombinante Humano.

Protocolo de unión: Los compuestos se sometieron a ensayo en un ensayo de desplazamiento de unión usando receptor de glucocorticoide recombinante humano con ^3H -dexametasona como ligando. La fuente del receptor eran células de insecto infectadas con baculovirus recombinante. Este GR era un receptor de hormona esteroide de longitud completa que probablemente se asocia con proteínas de choque térmico y otras proteínas endógenas.

El ensayo se realizó en placas de polipropileno de 96 pocillos con fondo en v en un volumen final de 100 μl que contenían solución de GR 0,5 nM, ^3H -dexametasona 2,5 nM (Perkin Elmer NET119200) en presencia de compuestos de ensayo, vehículo de compuesto de ensayo (para unión total) o exceso de dexametasona (20 μM , para determinar la unión no específica) en un volumen apropiado de tampón de ensayo.

Para las determinaciones de la CI_{50} , los compuestos de ensayo se sometieron al ensayo a 6 concentraciones por duplicado. Los compuestos de ensayo se diluyeron a partir de solución de reserva 10 mM en DMSO al 100 %. Las soluciones sometidas a ensayo se prepararon a una concentración de ensayo final 2x en DMSO al 2 %/tampón de ensayo.

Todos los reactivos y la placa de ensayo se mantuvieron en hielo durante la adición de reactivos. Los reactivos se añadieron a pocillos de una placa de polipropileno con fondo en v en el siguiente orden: 25 μl de solución de ^3H -dexametasona 10 nM, 50 μl de TB/NSB/solución de compuesto y 25 μl de solución de GR 2 nM. Después de las adiciones, la mezcla de incubación se mezcló y se incubó durante 2,5 horas a 4 °C.

Después de 2,5 horas de incubación, los recuentos sin unir se retiraron con dextrano revestido con carbón vegetal (DCC) como sigue a continuación: se añadieron 15 μl de solución de DCC (DCC al 10 % en tampón de ensayo) a todos los bolsillos y se mezcló (volumen total de 115 μl). La placa se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Se pipetearon cuidadosamente 75 μl de los sobrenadantes en Optiplate. Se añadieron 150 μl de cóctel de centelleo (Microscint-40, Perkin Elmer). La placa se agitó vigorosamente durante aprox. 10 minutos y se hizo recuento en Topcount.

Para las determinaciones de la CI_{50} , los resultados se calcularon como % de inhibición de [^3H]-dexametasona unida y se ajustaron a curva sigmoideas (fijadas a 100 y 0) para obtener valores de CI_{50} (concentración de compuesto que desplaza un 50 % de los recuentos unidos). Los valores de CI_{50} se convirtieron en K_i (la constante de inhibición) usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 7.

Reactivos: Tampón de ensayo: tampón de fosfato potásico 10 mM a pH 7,6 que contiene DTT 5 mM, molibdato sódico 10 mM, EDTA 100 mM y BSA al 0,1 %.

Ejemplo 44: ensayo funcional de GR usando células SW1353/MMTV-5

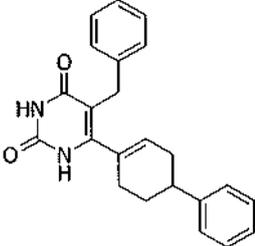
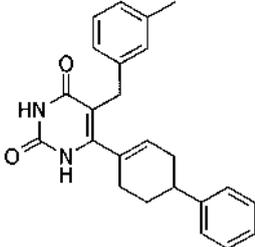
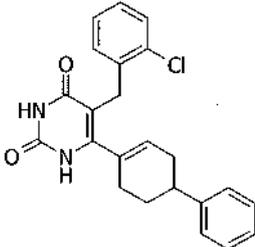
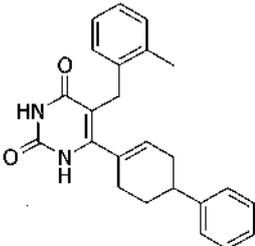
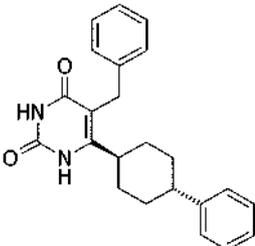
SW1353/MMTV-5 es una línea de células de condrosarcoma humano adherentes que contiene receptores de glucocorticoide endógeno. Se transfectó con un plásmido (pMAMneo-Luc) que codifica *luciferasa de luciérnaga* colocado por detrás de un elemento sensible a glucocorticoide (GRE) derivado de un promotor viral (repetición terminal larga de virus de tumor de mama de ratón). Una línea celular estable de SW1353/MMTV-5 se seleccionó con genética, que era necesaria para mantener este plásmido. Por lo tanto, esta línea celular era sensible a glucocorticoides (dexametasona) lo que conduce a la expresión de la luciferasa ($\text{CE}_{50}^{\text{dex}}$ 10 nM). Esta respuesta inducida por dexametasona se perdió gradualmente con el tiempo, y comenzó un nuevo cultivo de un pasaje más temprano (de una alícuota criolamacenada) cada tres meses.

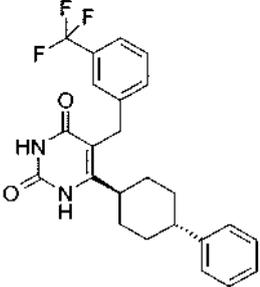
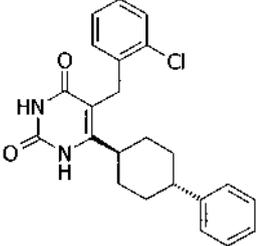
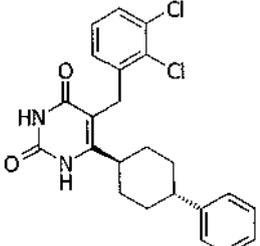
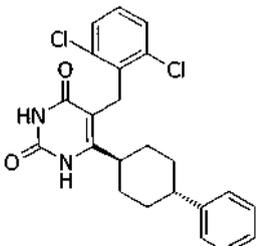
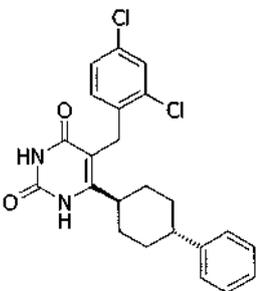
Para someter a ensayo un antagonista de GR, las células SW1353/MMTV-5 se incubaron con varias diluciones de los compuestos en presencia de $5 \times \text{CE}_{50}^{\text{dex}}$ (50 nM), y la inhibición de la expresión de luciferasa inducida se midió usando luminiscencia detectada en un Topcount (kit Britelite Plus, Perkin Elmer). Para cada ensayo, se preparó una curva de dosis-respuesta para la dexametasona para determinar la $\text{CE}_{50}^{\text{dex}}$ necesaria para calcular la K_i de las CI_{50} de cada compuesto sometido a ensayo.

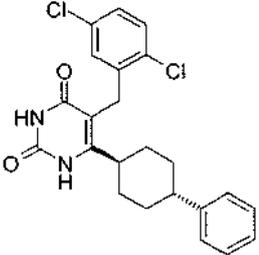
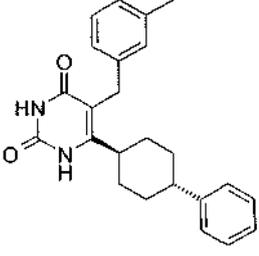
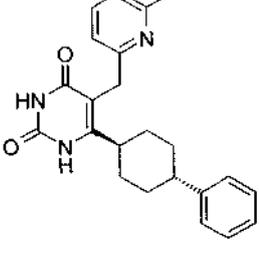
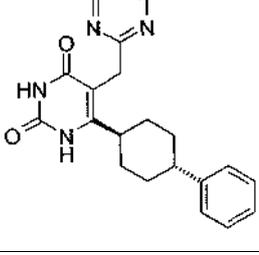
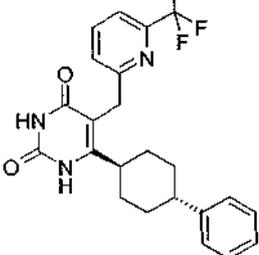
Las células SW1353/MMTV-5 se distribuyeron en placas de 96 pocillos y se incubaron en medio (sin genética) durante 24 horas. Las diluciones de los compuestos en medio + dexametasona 50 nM se añadieron y las placas se

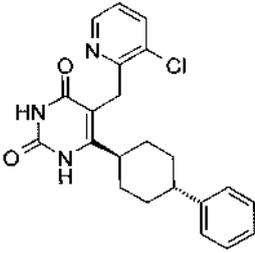
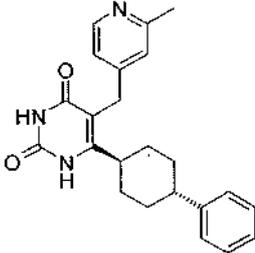
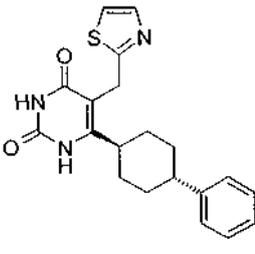
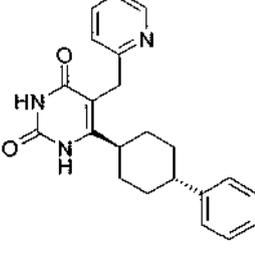
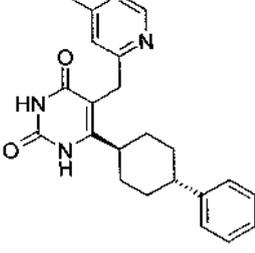
incubaron adicionalmente durante las 24 horas tras lo cual se midió la expresión de la luciferasa.

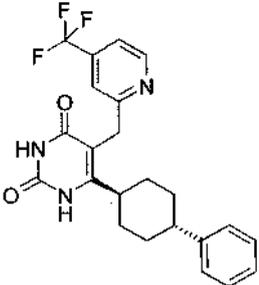
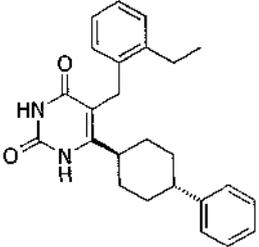
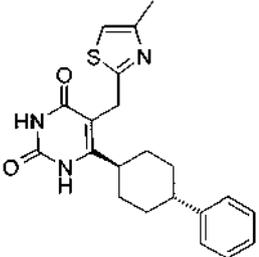
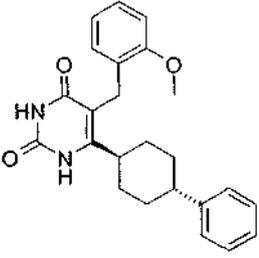
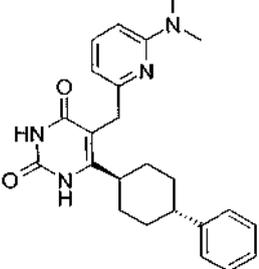
Tabla 7: datos de actividad para compuestos seleccionados

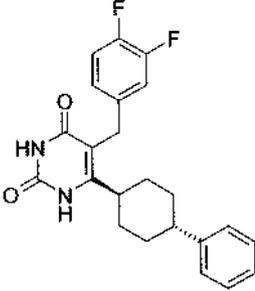
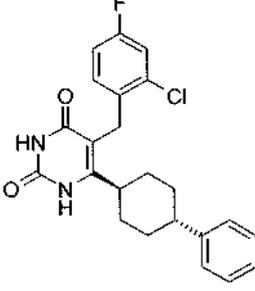
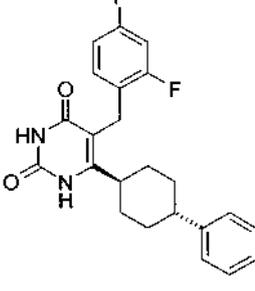
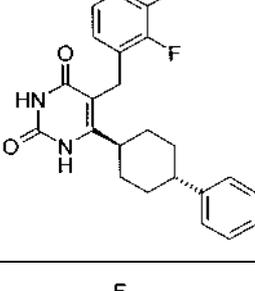
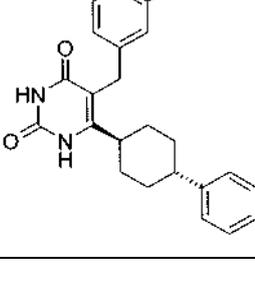
Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
2a		+	+
2b		++	++
2c		++	+
2d		+	+
3a		+++	+++

Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
3b		++	+++
3c		+++	+++
3d		+++	+++
3e		++	++
3f		++	+++

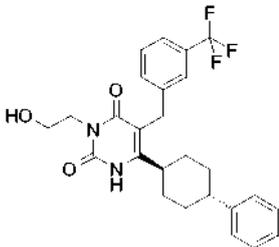
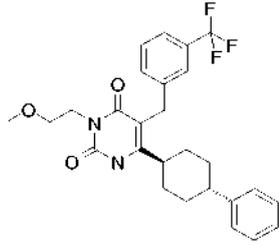
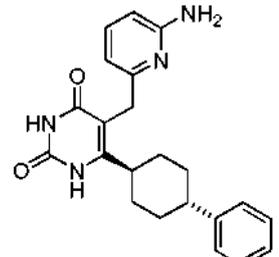
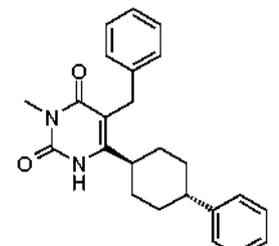
Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
3g		+++	+++
3h		+++	+++
3j		+	++
3k		+	+
3l		++	+++

Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
3m		+	+
3n		+	-
3o		+	+
3p		+	+
3q		+	+++

Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
3r		+	++
3s		++	++
3t		+	+
3u		+++	++
3v		++	+++

Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
3w		+	++
3x		+	+++
3y		++	++
3z		+++	+++
3aa		+	+++

Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
3bb		+	-
12g		+	+
13a		++	+++
13b		+	+
13c		+	+
13d		++	+

Compuesto	Estructura	K _i de unión a GR	K _i funcional de GR
13f		+	+
13g		+	+
3cc		+	+
13h		+	++

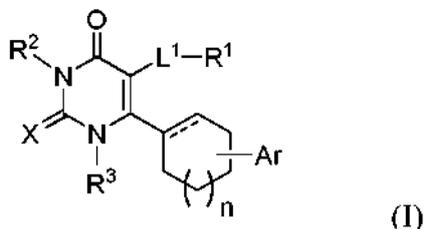
En la Tabla 7, los compuestos de unión a GR con un valor de K_i inferior a 5,0 nM se designan con +++; los compuestos con un valor de K_i de 5,0 nM a 10,0 nM se designan con ++; y los compuestos con un valor de K_i superior a 10 nM se designan con +. Los compuestos Funcionales de GR con un valor de K_i inferior a 50 nM se designan con +++, los compuestos con un valor de K_i de 50 nM a 100 nM se designan con ++; y los compuestos con un valor de K_i superior a 100 nM se designan con +.

Aunque la invención mencionada anteriormente se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, un experto en la materia observará que ciertos cambios y modificaciones se pueden realizar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Cuando existe un conflicto entre la presente solicitud y una referencia proporcionada en el presente documento, prevalecerá la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

en la que

la línea discontinua está ausente o es un enlace;

X se selecciona de entre el grupo que consiste en O y S;

10 R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OR^{1b}, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloaloxi C₁₋₆, -OR^{1b}, -NR^{1b}R^{1c}, -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -OC(O)R^{1b}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}C(O)R^{1c}, -SO₂R^{1b}, -SO₂NR^{1b}R^{1c}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y

15 heteroarilo;

cada uno de R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OR^{1b}, alquil C₁₋₆-NR^{1b}R^{1c} y alquilén C₁₋₆-heterocicloalquilo;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

20 Ar es arilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R⁴;

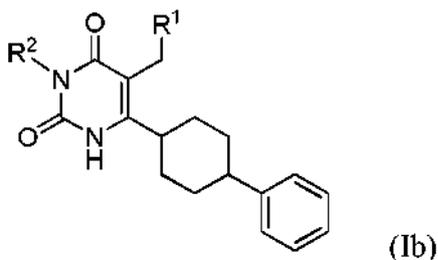
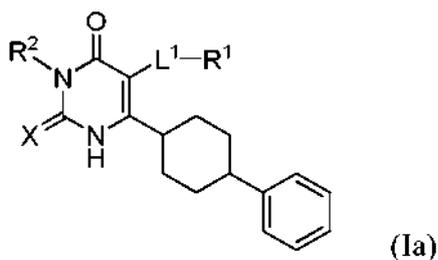
cada R⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

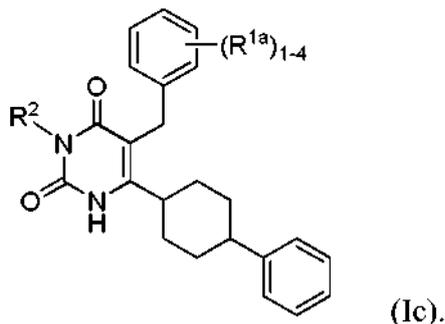
L¹ es un enlace o alquileno C₁₋₅;

el subíndice n es un número entero de 0 a 3,

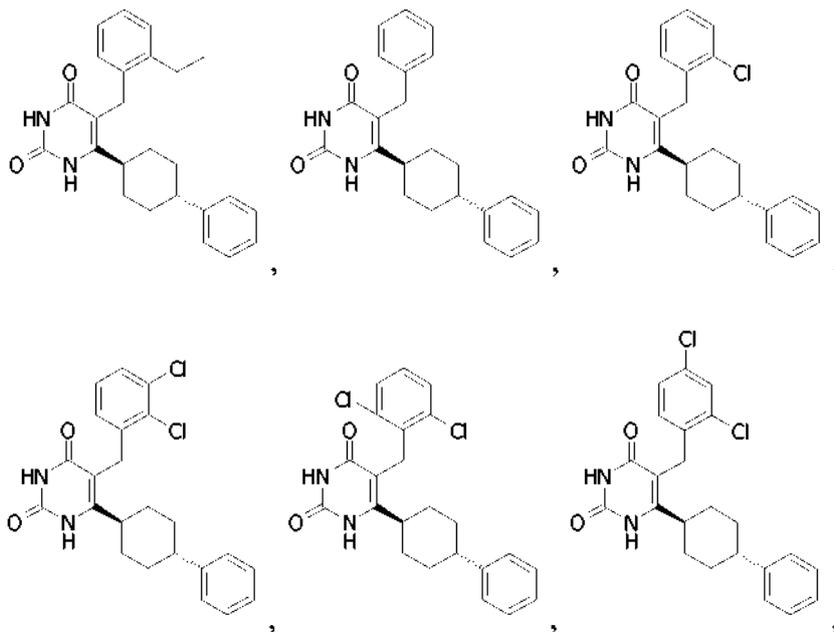
25 y sales e isómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ia, Ib o Ic:

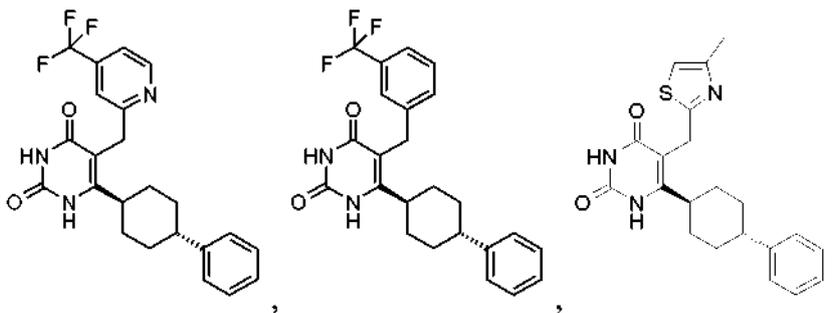
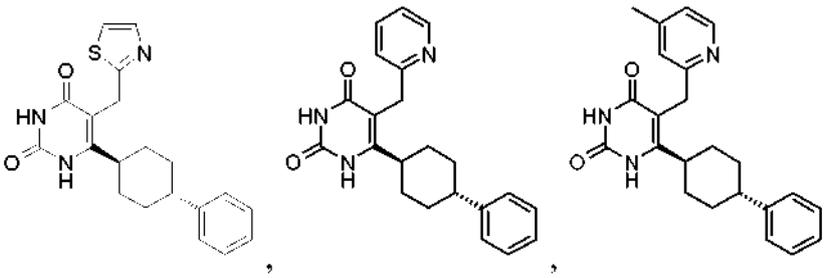
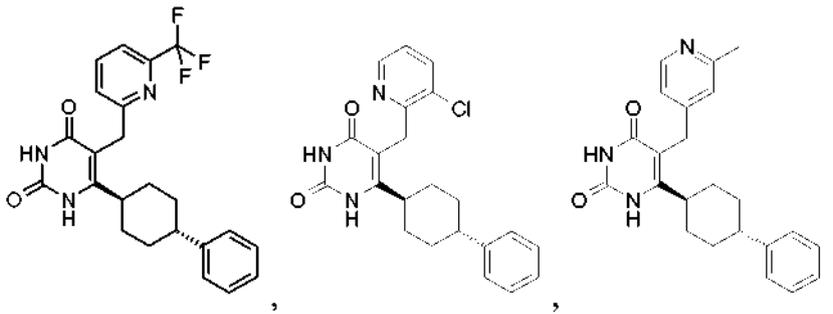
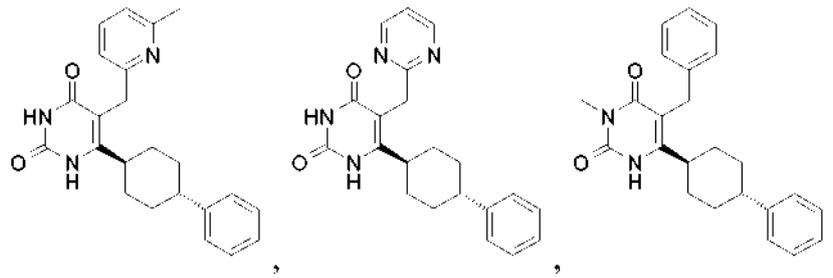
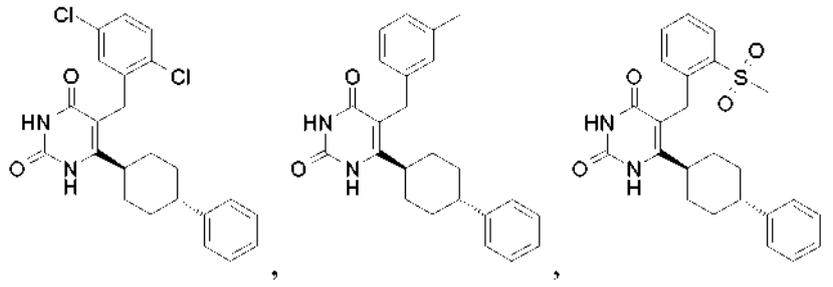


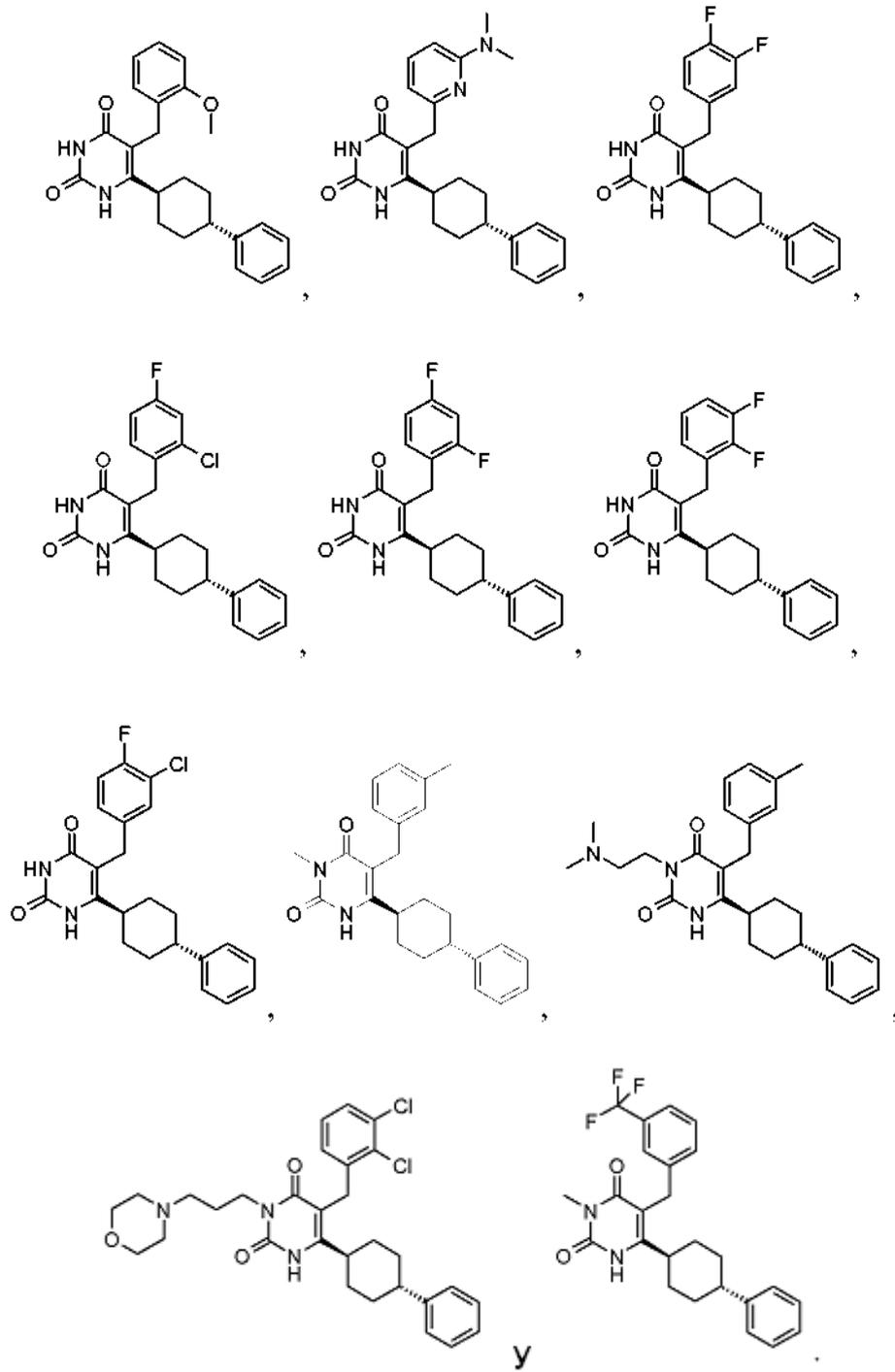


3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo.
- 5
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidina y tiazol.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -NR^{1b}R^{1c} y -SO₂R^{1b}.
- 10
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada R^{1a} es haloalquilo C₁₋₆.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, Me, Et, -OMe, F, Cl, -CF₃, -NMe₂ y -SO₂Me.
- 15
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada R^{1a} es -CF₃.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆.
- 20
10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

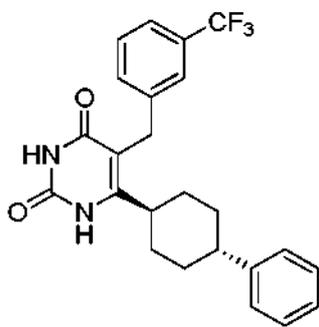


25





11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



5 12. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10 13. Un compuesto una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para tratar un trastorno o afección a través de la modulación de un receptor de glucocorticoide, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

15 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para tratar un trastorno o afección a través de la antagonización de un receptor de glucocorticoide, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto a un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

20 15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en el que el trastorno o afección se selecciona de entre el grupo que consiste en obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, Síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, mejora de la cognición, Síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, debilidad muscular, enfermedades inflamatorias, osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis, enfermedades relacionadas con la función adrenal, infección viral, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, alergias, curación de heridas, comportamiento compulsivo, resistencia a múltiples fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, síndrome de estrés posttraumático, fractura de hueso posquirúrgica, catabolismo médico, depresión psicótica mayor, deterioro cognitivo leve, psicosis, demencia, hiperglucemia, trastornos por estrés, aumento de peso inducido por antipsicóticos, delirio, deterioro cognitivo en pacientes deprimidos, deterioro cognitivo en individuos con síndrome de Down, psicosis asociada a terapia con interferón alfa, dolor crónico, dolor asociado con enfermedad de reflujo gastroesofágico, psicosis postparto, depresión postparto, trastornos neurológicos en niños prematuros y dolores de cabeza con migraña.