



Clarke, Modet & Co

COLOMBIA
E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397

142
142
1
SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación 00093682 00000002
Fecha (RAD): 2001-03-07 11:45:19
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO DE COMPLEMENTOS
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E S D

COD 01

RE EXPEDIENTE N° 00093682
TITULO COMPUESTOS ACTIVOS EN EL RECEPTOR
GLUCOCORTICOIDE
SOLICITANTE KARO BIO AB Y ABBOT LABORATORIES
FECHA SOLICITUD DICIEMBRE 7 DE 2 000

ASUNTO PRESENTACIÓN PRIORIDAD

DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN en mi condición de apoderada de la sociedad
solicitante en esta oportunidad por el presente escrito me permito
presentar

- Copia certificada de la prioridad de Gran Bretaña reivindicada N°
9928805 2 de Diciembre 7 de 1 999
- Traducción al Español de la mencionada prioridad

Esta prioridad está siendo presentada dentro del término de 3 meses que
exige el Convenio de París toda vez que la solicitud fué radicada el 7 de
Diciembre de 2 000

Ruego a usted continuar con el presente trámite

Señor Jefe

DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN

/srr

P- 384



P 384
143



CO
2

INVENTOR IN PEOPLE

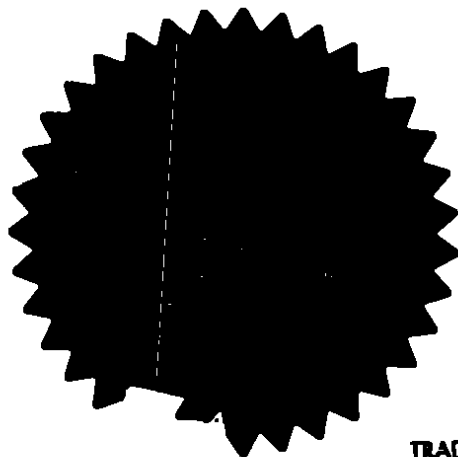
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed

Dated 27 December 2000

01 / 07 1

TRADUCCION OFICIAL No. 01 / 07 1
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

The
**Patent
Office**

07DEC99 E497212-1 601038
P01/7700 0.00-9928805.2

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP10 8QQ

1. Your reference DGB/GB-329

2. Patent application number
(The Patent Office will fill in this part) **9928805.2**

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames) KARO BIO AB
NOVUM
S-141 57 HUDDINGE
SWEDEN

Patents ADP number (if you know it)

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation Sweden

4. Title of the invention Compounds active at the Glucocorticoid and Thyroid Hormone Receptors

5. Name of your agent (if you have one)
"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode) WITHERS & ROGERS
Goldings House
2 Hays Lane
London
SE1 2HW

Patents ADP number (if you know it) 1776001

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (answer 'Yes' if:
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body.
See note (d)) YES

01/371
TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description

13

Claim(s) 4

Abstract 2

Drawing(s) -

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77) 1

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signature

Date: 6th December 1999

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom D. G. Bannerman 01926 336111

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least six weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500 505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- If you have answered 'Yes' Patents Form 7/77 will need to be filed.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

01 / 07 1

TRADUCCION OFICIAL No.
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Field of the Invention

This invention relates to novel compounds that are liver selective glucocorticoid receptor antagonists and liver selective thyroid receptor agonists, to methods of preparing such compounds, and to methods for using such compounds in the regulation of metabolism, especially lowering serum glucose and low density lipoprotein levels.

Background of the Invention

Glucocorticoid Receptor Antagonists

A major problem with both Type 2 and Type 1 diabetes is that there is excessive and inappropriate production of glucose by the liver. This abnormality is the primary cause of fasting hyperglycemia and occurs in addition to defects in regulation of insulin release and in peripheral sensitivity to insulin. Thus, agents that decrease liver glucose production would be beneficial for treating both Type 2 and also Type 1 diabetes.

Intensive treatment of the hyperglycemia of Type 1 diabetes mellitus has been shown to markedly decrease the development of ocular, renal and neuropathic complications, and there is evidence that intensive treatment is also beneficial for Type 2 diabetes. The available data also indicate that most patients are currently not receiving ideal and state-of-the-art treatment for either Type 2 or Type 1 diabetes. This inadequacy exists in spite of the availability of several different types of preparations of insulin for treatment of both Type 2 and Type 1 diabetes, and of a number of additional modalities, including agents that stimulate insulin release (e.g., sulfonylureas), influence liver glucose production (e.g., metformin), affect the sensitivity to insulin (e.g., troglitazone) and glucose absorption (e.g., α -glucosidase inhibitors). In spite of the availability of several different orally active agents that lower blood glucose levels, many patients with Type 2 diabetes also require insulin for control of their blood sugar levels. Overall, insulin usage in Type 2 diabetes exceeds that for Type 1 diabetes, and there is general agreement that there is a need for additional orally active agents to treat Type 2 diabetes.

The glucocorticoid secretions of the adrenal gland (dominantly cortisol in humans) were so-named because of their ability to regulate glucose metabolism. These steroids stimulate the production of glucose in the liver by promoting gluconeogenesis, which is the biosynthesis of new glucose (i.e. not glucose from glycogen). Thus, in glucocorticoid insufficiency there is a tendency to hypoglycemia, with decreased liver glucose production. Further development of Addison's disease in the diabetic generally leads to lowered glucose levels. Conversely, glucocorticoid excess can provoke frank diabetes in individuals with latent diabetes mellitus, and generally aggravates glycemic control in established diabetics. Similar influences have been observed in various animal models.

The increased glucose production in response to glucocorticoids is due to effects on a number of proteins. Important among these are effects on various transaminases that convert amino acids to glucose precursors, and induction of glucose-6 phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxy-kinase (PEPCK). Even a modest increase of PEPCK, as obtained in transgenic mice, gives rise to hyperglycemia. In mice with Type 2 diabetes and increased levels of corticosterone (the endogenous glucocorticoid of that species) there is increased expression of PEPCK. This over expression of PEPCK can be repressed by treatment with the GR antagonist RU486 with a concomitant decrease in the hyperglycemia.

D 1 / C - .

TRADUCCION OFICIAL No. _____
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

The considerations outlined above indicate that if actions of endogenous glucocorticoids on liver glucose production could be blocked in a specific manner, glycemic control could be improved for the benefit of the diabetic patients. However, to date, all means to block glucocorticoid action have been general. Thus, adrenalectomy leaves the patient with frank adrenal insufficiency and the problems of Addison's disease. Blockade of adrenal steroid production, for example by metyrapone, or of glucocorticoid action, for example with RU-486 is ordinarily of limited duration of effectiveness and when it is effective also results in generalized adrenal insufficiency. Long term, compensatory ACTH hypersecretion and increased cortisol release that override the block generally overcome these treatments. By contrast, a liver-specific GR antagonist would not have these problems, should counteract the increased liver glucose production in diabetes mellitus and should be useful for treatment of Type 2 diabetes.

A liver selective GR antagonist offers a number of advantages. First, it would decrease liver glucose production. This action will have a significant effect on glycemic control. In fact, excessive liver glucose production can be the major defect in Type 2 diabetes. Secondly, such a drug should enhance insulin sensitivity because of the overall improvement in the metabolic milieu and the amelioration of the hyperglycemia-induced defects in insulin action and secretion. The decreased demand on β -cell secretion, as a result of a reduction in glycemia, would retard the progressive β -cell dysfunction characteristic of Type 2 diabetes. Another advantage of GR antagonist treatment compared with sulfonylurea or insulin treatment is that the patient would run a lower risk of hypoglycemia.

Previous efforts to block glucocorticoid action in diabetes have been hampered by the fact that any compounds used would generally block glucocorticoid action in all tissues and would lead to the potential problems of glucocorticoid insufficiency, such as hypotension, shock and ultimately death if the organism is exposed to sufficiently strong stress conditions. In contrast, a liver-selective GR-antagonist with minimal effects outside the liver could be used as a front line therapy for Type 2 diabetes, or could be used in conjunction with other existing therapies.

Thyroid Hormone Receptor Agonists

Thyroid hormones affect the metabolism of virtually every cell of the body. At normal levels, these hormones maintain body weight, the metabolic rate, body temperature, and mood, and influence serum low density lipoprotein (LDL) levels. Thus, in hypothyroidism there is weight gain, high levels of LDL cholesterol, and depression. In excess with hyperthyroidism, these hormones lead to weight loss, hypermetabolism, lowering of serum LDL levels, cardiac arrhythmias, heart failure, muscle weakness, bone loss in postmenopausal women, and anxiety.

Thyroid hormones are currently used primarily as replacement therapy for patients with hypothyroidism. Therapy with L-thyroxine returns metabolic functions to normal and can easily be monitored with routine serum measurements of levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine, or T_4) and triiodothyronine (3,5,3'-triiodo-L-thyronine, or T_3). However, certain of the deleterious effects of thyroid hormones limit the rapidity with which replacement therapy can be given and in some circumstances, particularly in older individuals, even replacement therapy.

In addition, some effects of thyroid hormones may be therapeutically useful in non-thyroid disorders if adverse effects can be minimized or eliminated. These potentially useful influences include weight reduction, lowering of serum LDL levels, amelioration of depression and stimulation of bone formation. Prior attempts to utilize thyroid hormones

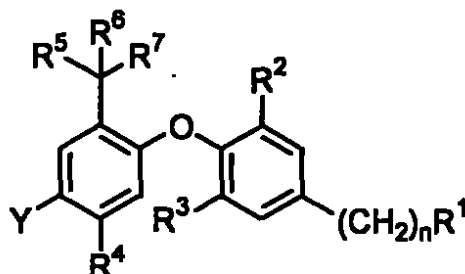
01/071
 TRADUCCION OFICIAL No. 01/071
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

pharmacologically to treat these disorders have been limited by manifestations of hyperthyroidism, and in particular by cardiovascular toxicity.

Development of liver specific and selective thyroid hormone receptor agonists could lead to specific therapies for lowering of serum LDL levels while avoiding the cardiovascular and other toxicities of native thyroid hormones. Tissue-selective thyroid hormone agonist may be obtained by selective tissue uptake or extrusion, topical or local delivery, targeting to cells through other ligands attached to the agonist.

Description of the Invention

In accordance with the present invention, compounds are provided which are active at the glucocorticoid and thyroid hormone receptor, and have the general formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in which:

R₁ is a carboxylic acid, phosphonic acid, phosphamic acid, sulphonic acid, α-keto carboxylic acid, hydroxamic acid or esters or amides thereof, or a C₁₋₅-heteroaromatic moiety, which may be substituted and is linked to (CH₂)_n either via N or C, or any other possible bioisosteric equivalent of all the groups above;

R₂ and R₃ are the same or different and are hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy or halo-C₁₋₆-alkylthio, at least one of R₂ and R₃ being other than hydrogen;

R₄ is halogen, C₁₋₁₂-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-C₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)N-CZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-C₁₋₆-alkyloxy, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₂₋₆-alkenyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkenyl, aryl-C₂₋₆-alkynyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkynyl, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryloxy-C₁₋₆-alkyloxy or heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy,

01/071

TRADUCCION OFICIAL No. 01/071
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

C₁₋₁₂-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy;

R₅ is C₁₋₁₂-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-acyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-acyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)N-C₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₂₋₆-alkenyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkenyl, aryl-C₂₋₆-alkynyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkynyl or aryl-C₁₋₆-acyl, heteroaryl-C₁₋₆-acyl, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)N-C₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy;

R₆ and R₇ are the same or different and are hydrogen, halogen, C₁₋₁₂-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, aryl-C₁₋₆-acyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-acyloxy, aryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, aryloxy-C₁₋₆-acyloxy or heteroaryloxy-C₁₋₆-acyloxy, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)N-C₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, provided that if R₆ is hydrogen, R₇ is not hydrogen, and that if R₆ is hydroxy, R₇ is not halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy,

C. alkylsulphonyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, aryl-C₁₋₆-acyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-acyloxy, aryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, aryloxy-C₁₋₆-acyloxy or heteroaryloxy-C₁₋₆-acyloxy, or R₆ and R₇ together with the atom to which they are bound form a saturated ring having 4-7 ring members and optionally containing 1-3 heteroatoms, and optionally 1-3 double bonds, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo;

R₈, R₉ and R₁₀ are independently of each other, hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl or heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, or R₈ and R₉ together with the nitrogen atom to which they are bound form a saturated heterocyclic ring having 4-7 ring members and optionally containing a further heteroatom, or double bond, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo, or R₈ and R₁₀ together with the nitrogen atoms to which they are bound form a saturated heterocyclic ring having 4-7 ring members and optionally containing a further heteroatom, or double bond, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo;

Y is hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, perfluoro-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, azido or (R₈)(R₉)N;

Z is O, S, NH, NC₁₋₆-alkyl, NOH or NNH₂;

n is between 0 and 3.

In case the compound of formula I can be in the form of optical isomers, the invention comprises the racemic mixture as well as the individual enantiomers as such.

In case the compound of formula I may exist in tautomeric forms, the invention comprises the tautomeric forms as well as mixtures thereof.

In case the compound of formula I can be in the form of geometrical isomers, the invention comprises the geometrical isomers as well as mixtures thereof.

In addition, in accordance with the present invention, a method for preventing, inhibiting, or treating a disease associated with a metabolic dysfunction or which is dependent upon the expression of a glucocorticoid or thyroid hormone receptor regulated gene is provided, wherein a compound of formula I is administered in a therapeutically effective amount. The compound of formula I is preferably also liver selective. Examples of such diseases associated with metabolic dysfunctions or are dependent upon the expression of a glucocorticoid receptor regulated gene are set out hereinafter and include diabetes and inflammation. Examples of such diseases that are dependent upon expression of thyroid hormone receptor regulated gene include obesity, hypercholesterolemia, atherosclerosis, cardiac arrhythmias, depression, osteoporosis, hypothyroidism, goiter, thyroid cancer as well as glaucoma and congestive heart failure.

TRADUCCION OFICIAL No. 01/071

JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

C. IDONEIDAD 045

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Detailed Description of the Invention

The following definitions apply to the terms as used throughout this specifications, unless otherwise limited in specific instances.

The term "GR antagonist" as used herein is intended to cover any moiety that binds to a glucocorticoid receptor, or a complex of which a glucocorticoid receptor forms a part, and acts as an antagonist or a partial antagonist.

The term "TR agonist" as used herein is intended to cover any moiety that binds to a thyroid receptor, or a complex of which a thyroid receptor forms a part, and acts as an agonist or a partial agonist.

By "heteroatom" is meant nitrogen, oxygen, sulphur, and in heterocyclic rings, also selenium.

The term "aryl" is intended to include monocyclic or bicyclic ring systems having from 6 to 10 ring carbon atoms, in which at least one ring is aromatic. Examples of such ring systems are benzene, naphtalene, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalene, indan and indene.

The term "heteroaryl" refers to a mono-, bi- or tricyclic ring system (only one ring need to be aromatic) having from 5 to 10 ring atoms, in which at least one ring is aromatic, and in which one or more of the ring atoms are other than carbon, such as nitrogen, sulphur, oxygen and selenium. Examples of such heteroaryl rings are pyrrole, imidazole, thiophene, furan, thiazole, isothiazole, thiadiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrazole, triazole, tetrazole, chroman, isochroman, quinoline, quinoxaline, isoquinoline, phthalazine, cinnoline, quinazoline, indole, isoindole, indoline, isoindoline, benzothiophene, benzofuran, isobenzofuran, 1,3-benzodioxole, benzoxazole, 2,1,3-benzoxadiazole, benzothiazole, 2,1,3-benzothiazole, 2,1,3-benzoselenadiazole, benzimidazole, indazole, benzodioxane, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine, 1,5-naphthyridine and 1,8-naphthyridine. The ring system may be linked to the rest of the molecule via a carbon or nitrogen atom thereof.

The term "halogen" and "halo", as used herein alone or as part of another group, refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine.

The term C₁₋₁₂-alkyl, as used herein alone or as part of another group, refers to an alkyl group which may be straight or branched. Exemplary C₁₋₁₂-alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, octyl, isooctyl, nonyl, decyl, isodecyl, undecyl and dodecyl.

The term C₁₋₆-alkyl, as used herein alone or as part of another group, refers to an alkyl group which may be straight or branched. Exemplary alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, and isohexyl.

The term C₁₋₆-alkoxy, as used herein alone or as part of another group, refers to an alkoxy group which may be straight or branched. Exemplary alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, hexyloxy, and isohexyloxy.

The term C₂₋₆-alkenyl, as used herein alone or as part of another group, refers to an alkenyl group which may be straight or branched. Exemplary alkenyl groups include 1-propenyl, 2-propenyl, and vinyl.

The term C₂₋₆-alkynyl, as used herein alone or as part of another group, refers to an alkynyl group which may be straight or branched. Exemplary alkynyl groups include propargyl and ethynyl.

The term C₃₋₈-cycloalkyl, as used herein alone or as part of another group, refers to a mono- or bicyclic alkyl group which may be branched, and which may contain one or more

01 / 071
 TRADUCCION OFICIAL No
 JUAN PABLO FERRAZITA AGUILERA
 INTERPRETE OFICIAL
 C. D. DANEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

unsaturations (double, and/or triple bonds). Exemplary cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, methylcyclopropyl, methylcyclopentyl, ethylcyclopentyl, methylcyclohexyl, dimethylcyclohexyl, ethylcyclohexyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclooctynyl, bicycloheptyl, bicyclooctyl, methylbicycloheptyl and bicyclooctenyl.

Halo-C₁₋₆-alkyl groups may be straight or branched and have one, two or three halogens. Exemplary halo-C₁₋₆-alkyl groups include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 2-chloroethyl, 3-chloropropyl and 6-chlorohexyl.

The term perfluoro-C₁₋₆-alkyl, as used herein alone or as part of another group, refers to an C₁₋₆-alkyl group in which all hydrogens are replaced by fluorines. Exemplary perfluoro-C₁₋₆-alkyl groups include pentafluoroethyl, heptafluoropropyl and heptafluoroisopropyl.

The term C₁₋₆-acyl, as used herein alone or as part of another group, refers to an acyl group which may be straight or branched, saturated or unsaturated. Exemplary acyl groups include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, butenoyl and hexenoyl.

Hydroxy-C₁₋₆-alkyl groups may be straight or branched and has one or two hydroxy groups, provided that if two hydroxy groups are present, they are not both attached to the same carbon atom. Exemplary hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl.

Exemplary C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl groups include 2-oxobutyl.

Exemplary C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl groups include 2-ethoxyethyl.

Exemplary C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl groups include ethoxycarbonylbutyl.

Exemplary C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl groups include acetyloxymethyl, acetyloxyethyl and propanoyloxypropyl.

Exemplary aryl-C₁₋₆-acyloxy groups include benzoyloxy, 1-naphthoyloxy, 2-naphthoyloxy, cinnamoyloxy and phenylacetyloxy.

The compounds of formula I can be present as salts, in particular pharmaceutically acceptable salts. If the compounds of formula I have, for example, at least one basic center, they can form acid addition salts. These are formed, for example, with strong inorganic acids, such as mineral acids, for example sulfuric acid, phosphoric acid or a hydrohalic acid, with strong organic carboxylic acids, such as alkanecarboxylic acids of 1 to 4 carbon atoms which are unsubstituted or substituted, for example, by halogen, for example acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, for example oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, phthalic or terephthalic acid, such as hydroxycarboxylic acids, for example ascorbic, glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, (for example aspartic or glutamic acid or lysine or arginine), or benzoic acid, or with organic sulfonic acids, such as (C₁-C₄)-alkyl- or aryl-sulfonic acids which are unsubstituted or substituted, for example by halogen, for example methane- or p-toluene-sulfonic acid. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. The compounds of formula I having at least one acid group (for example COOH) can also form salts with bases. Suitable salts with bases are, for example, metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, for example ethyl-, tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethyl-propylamine, or a mono-, di- or trihydroxy lower alkylamine, for example mono-, di- or triethanolamine. Corresponding internal salts may furthermore be formed. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, for example, for the

01/071

TRADUCCION OFICIAL No. 01/071
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

C. IDONEIDAD 045

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

isolation or purification of free compounds I or their pharmaceutically acceptable salts, are also included.

The term "prodrug" as used herein is intended to cover any pharmacologically acceptable derivative, such as esters, amides and carbamates, such as the resulting biotransformation product of the derivative is the active drug.

Preferred salts of the compounds of formula I which include a basic group include monohydrochloride, hydrogensulfate, tartrate, fumarate or maleate.

Preferred salts of the compounds of formula I which include an acid group include sodium, potassium and magnesium salts and pharmaceutically acceptable organic amines.

Preferred are compounds of the invention of formula I in which:

R₁ is carboxylic acid (COOH) or 5-tetrazolyl;

R₂ and R₃ are independently of each other, bromo, trifluoromethyl or isopropyl;

R₄ is C₁₋₁₂-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCOC₁₋₆-alkyl;

R₅ is aryl or heteroaryl;

R₆ is hydroxy, C₁₋₁₂-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCOC₁₋₆-alkyl, or (R₈)(R₉)NCOC₁₋₆-alkyloxy;

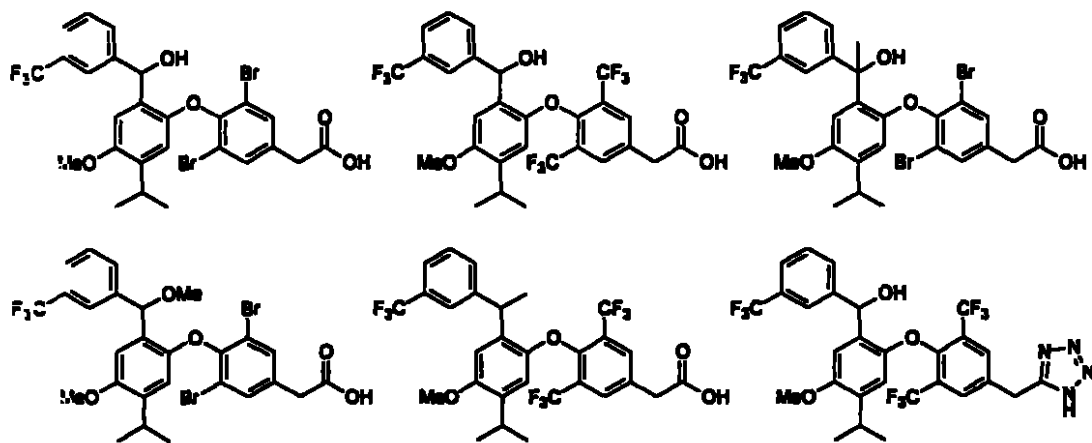
R₇ is hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

R₈ and R₉ are independently of each other hydrogen or C₁₋₆-alkyl, or R₈ and R₉ together with the nitrogen atom to which they are bound form a saturated heterocyclic ring having 5-6 ring members;

Y is hydroxy or C₁₋₆-alkoxy;

n is 1.

Preferred compounds of the invention have the structures:



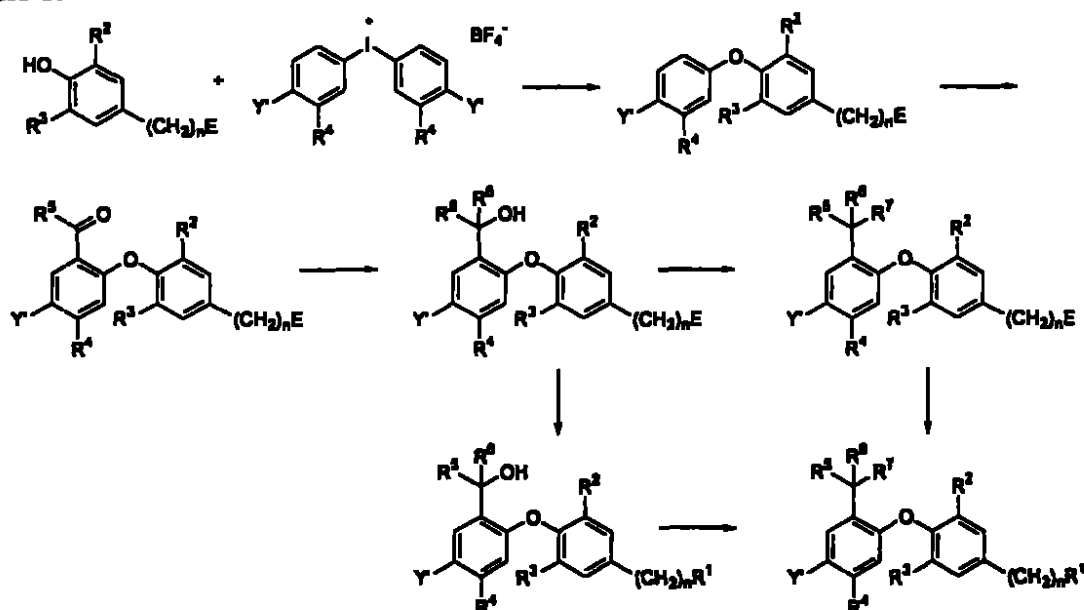
The compounds of formula I may be prepared by the exemplary processes described in the following reaction schemes. Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter and in the working Examples.

Compounds of formula I of the invention can be prepared using the sequence of steps outlined in Scheme 1 to 3 set out below.

TRADUCCION OFICIAL No. 41 / 071
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

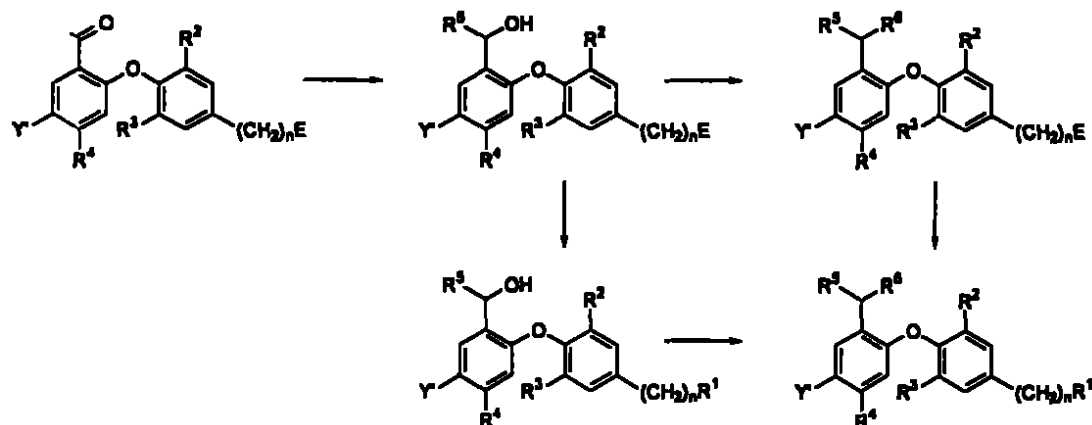
Scheme 1 describes a synthetic route which starts with the coupling, which can be catalyzed with for example copper or copper salts, of an appropriately substituted iodonium salt with an appropriately substituted phenol. Alternatives to this ether formation include, but is not restricted to, the palladium catalyzed coupling of a phenol with an arylboronic acid or ester. R_5CO is in the next step introduced by, *e. g.* a Friedel-Crafts reaction. R_6 is introduced by a reaction with a nucleophile, *e. g.* a Grignard or an organolithium reagent or, in case R_6 is hydrogen, by a reducing agent such as $NaBH_4$ or DIBAL. The hydroxy functionality can then be converted to another R_7 substituent. Examples of such transformations includes, but are not restricted to, etherifications, acylations, reductions, and reactions of nucleophiles (*e. g.* alcohols), with the carbonium ion that forms when the hydroxy compound is treated with a Lewis or a Brønsted acid. In the last step the substituent E is transformed to R_1 . Examples of such transformations includes, but are not restricted to, hydrolysis of an ester or nitrile to a carboxylic acid, or the transformation of a nitrile into an amide or a tetrazole. The transformation of E into R_1 can also be performed to the last step in the synthetic sequence. Y' is Y, or can at any time in the synthetic sequence be transformed to Y. Examples of such transformations includes, but are not restricted to, demethylation of methyl ethers, etherifications or acylations of a hydroxy group, and transition metal catalyzed aminations, arylations and alkylations of triflates, bromides, iodides, or boronic acids or esters.

Scheme 1.



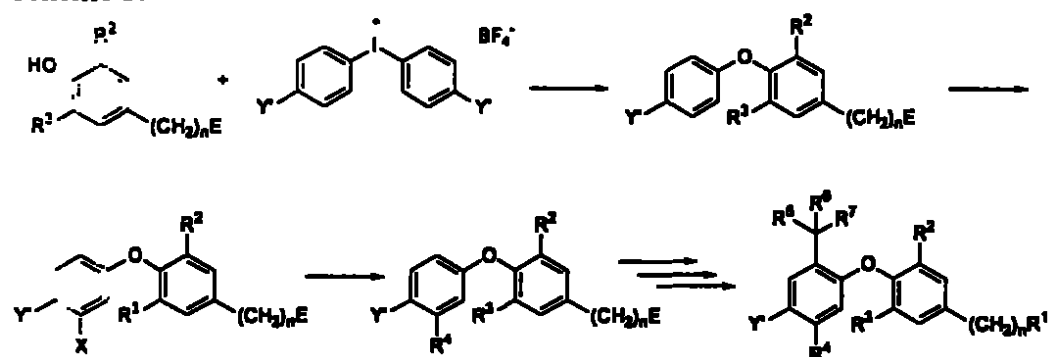
Scheme 2 describes a sequence in which R_5 is introduced by a reaction of a nucleophile, *e. g.* a Grignard or an organolithium reagent, with a formyl substituent. The formyl substituent is introduced as described in Scheme 1 employing *e. g.* a Vilsmeier reaction or a combination of $MeOCHCl_2$ and $TiCl_4$. The introduction R_6 is performed in the same manner as R_7 is introduced in Scheme 1.

Scheme 2.



Scheme 3 describes a variant of Scheme 1 in which R₄ is introduced after the formation of the diarylether bond. X can for example be nitro, bromine or iodine, which can be converted directly, or via *e. g.* a triflate, diazonium salt, amine, stannane, boronic acid or ester, to a R₄ group.

Scheme 3.



R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇, and the substituents on these R-groups, as defined above, may be modified after or during the preparation of compounds of formula I, by methods known in the art, for example reduction, oxidation and alkylation.

The compounds of the invention are glucocorticoid receptor antagonists or thyroid receptor agonists, that are preferably liver selective, and as such are useful in the treatment of diabetes (alone or in combination with agents that stimulate insulin release such as sulfonylureas, influence liver glucose production such as metformin, affect the sensitivity to insulin such as troglitazone, or inhibit glucose absorption such as α -glucosidase inhibitors), obesity, hypercholesterolemia and atherosclerosis by lowering of serum LDL levels (alone or in combination with a cholesterol lowering drug such as an HMG CoA reductase inhibitor).

The compounds of the invention can be administered orally or parenterally such as subcutaneously or intravenously, as well as by nasal application, rectally or sublingually to various mammalian species known to be subject to such maladies, *e.g.*, humans, cats, dogs and the like in an effective amount within the dosage range of about 0.1 to about 100 mg/kg, preferably about 0.2 to about 50 mg/kg and more preferably about 0.5 to about 25 mg/kg (or from about 1 to about 2500 mg, preferably from about 5 to about 2000 mg) on a regimen in single or 2 to 4 divided daily doses.

The active substance can be utilized in a composition such as tablet, capsule, solution or suspension or in other type carrier materials such as transdermal devices, iontophoretic

0 1 / 0 7 1
 TRADUCCION OFICIAL No. 0 1 / 0 7 1
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

devices, rectal suppositories, inhalant devices and the like. The composition or carrier will contain about 5 to about 500 mg per unit of dosage of a compound of formula I. They may be compounded in conventional matter with a physiologically acceptable vehicle or carrier, excipient, binder, preservative, stabilizer, flavor, etc., as called for by accepted pharmaceutical practice.

The following working Examples represent preferred embodiments of the present invention.

Example 1

3,5-Dibromo-4-[2-(3-methylphenyl-hydroxy-methyl)-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid

Bis-(3-isopropyl-4-methoxy-phenyl)iodonium tetrafluoro borate.

Fuming nitric acid (24.8 mL, 530 mmol) was added dropwise to 62.8 mL of acetic acid anhydride cooled in a dry ice/CCl₄ bath. Iodine (22.6 g, 88.8 mmol) was added in one portion followed by dropwise addition of trifluoroacetic acid (41 mL, 532 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until the iodine was dissolved and then purged with N₂ to remove nitrogen oxides. The reaction mixture was concentrated, the residue dissolved in acetic anhydride (252 mL) and cooled in a dry ice/CCl₄ bath. To the stirred solution 2-isopropylanisole (80 g, 530 mmol) in acetic anhydride (300 mL) and trifluoroacetic acid (45.2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was left at room temperature overnight and concentrated. The residue was taken up in MeOH (300 mL) and treated with 10% aqueous NaHSO₃ (300 mL) and 2M aqueous NaBF₄ (2 L). After the precipitate had aggregated, petroleum ether was added and the supernatant was decanted. The precipitate was triturated with petroleum ether, filtered, washed with petroleum ether and dried at room temperature under vacuum to afford 65 g (71%) bis(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)iodonium tetrafluoroborate.

3,5-Dibromo-4-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)benzoic acid methyl ester.

To bis(3-isopropyl-4-methoxy-phenyl)iodonium tetrafluoroborate (13 g, 25.5 mmol) and copper bronze (2.14 g, 33.7 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0° C was added dropwise a solution of 3,5-dibromo-4-hydroxy-benzoic acid methyl ester (5.3 g, 17.0 mmol) and triethylamine (1.89 g, 18.7 mmol) in CH₂Cl₂ (26 mL). The reaction mixture was stirred in the dark for 4d and filtered through celite. The filtrate was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel (98:2, petroleum ether/EtOAc) to give 5.96 g (76%) 3,5-dibromo-4-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)benzoic acid methyl ester.

3,5-Dibromo-4-[5-isopropyl-4-methoxy-2-(3-methyl-benzoyl)-phenoxy]-phenyl}-acetic acid methyl ester.

To 3,5-dibromo-4-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)benzoic acid methyl ester. (50 mg, 0.11 mmol) and 3-methylbenzoyl chloride (82mg, 0.53 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) under nitrogen was added TiCl₄ (0.20 g, 1.06 mmol). The mixture was stirred for 2 d at room temperature, poured into ice-water and stirred for 2 h. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with 5 % sodium carbonate, dried over

MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (98:2, petroleum ether/EtOAc) to give 52 mg (83%) of the compound was obtained as a yellow solid.

{3,5-Dibromo-4-[5-isopropyl-4-methoxy-2-(3-methyl-benzoyl)-phenoxy]phenyl}-acetic acid.

3,5-Dibromo-4-[5-isopropyl-4-methoxy-2-(3-methyl-benzoyl)-phenoxy]-phenyl}-acetic acid methyl ester (25 mg, 0.04 mmol) was dissolved in a 3:5 mixture of 1 M NaOH/MeOH (2 mL). The reaction was stirred at room temperature over night and then acidified with 1 M HCl. The solvents were evaporated and the aqueous phase extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO₄, concentrated and the residue dried under vacuum to give 19 mg (80%) of the compound as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.80 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.07 (d, 6H).

{3,5-Dibromo-4-[2-(hydroxy-3-methylphenyl-methyl)-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid.

{3,5-Dibromo-4-[5-isopropyl-4-methoxy-2-(3-methyl-benzoyl)-phenoxy] phenyl}-acetic acid (52 mg, 0.09 mmol) was suspended in water (2.5 ml). LiOH (1M) was added dropwise until the compound was dissolved. NaBH₄ (11 mg, 0.29 mmol) was added at room temperature. After 40h the solution was acidified with HCl (2M). The precipitate was dissolved in EtOAc and the two phases was separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic phases were washed with water and brine and dried over MgSO₄. Concentration gave the title compound (40 mg, 77 %) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.3- 7.2 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H). ESMS: *m/z* 577 (M-1).

Example 2

{3,5-Dibromo-4-[2-(3-trifluorophenyl)-hydroxy-methyl)-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid

Prepared as in Example 1 from 3-trifluorobenzoylchloride: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H). ESMS: *m/z* 631(M-1).

Example 3

{3,5-Dibromo-4-[2-(3-iodophenyl)-hydroxy-methyl)-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid

Prepared as in Example 1 from 3-iodobenzoylchloride: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (s, 1H), 7.6 – 7.5 (m, 4H), 7.1 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H). ESMS: *m/z* 689 (M-1).

0 1 / 0 7 1
 TRADUCCION OFICIAL No. _____
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRABUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

151

10

Example 4

{3,5-Dibromo-4-[2-(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid

Prepared as in Example 1 from 3-fluoroobenzoylchloride: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 3H) 6.9 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 1.0 (d, 6H). ESMS: *m/z* 581(M-1).

Example 5

{3,5-Dibromo-4-[2-(2,5-difluorophenyl)-hydroxy-methyl]-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid

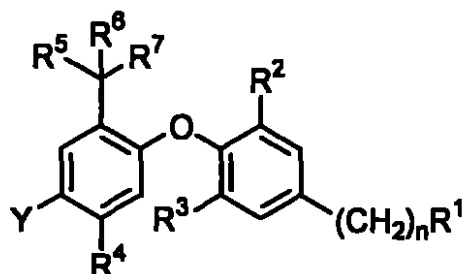
Prepared as in Example 1 from 2,5-difluorobenzoylchloride: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.53 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.16 (m, 1H), 1.02 (d, 6H). ESMS *m/z*: 599 (M-1).

01 / 071

TRADUCCION OFICIAL No.
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

What is claimed:

1. A compound having the formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in which:

R₁ is a carboxylic acid, phosphonic acid, phosphamic acid, sulphonic acid, α-keto carboxylic acid, hydroxamic acid or esters or amides thereof, or a C1-5-heteroaromatic moiety, which may be substituted and is linked to (CH₂)_n either via N or C, or any other possible bioisosteric equivalent of all the groups above;

R₂ and R₃ are the same or different and are hydrogen, halogen, C1-6-alkyl, hydroxy, C1-6-alkoxy, C1-6-alkylthio, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, halo-C1-6-alkyloxy, perfluoro-C1-6-alkyloxy or halo-C1-6-alkylthio, at least one of R₂ and R₃ being other than hydrogen;

R₄ is halogen, C1-12-alkyl, C2-6-alkenyl, C2-6-alkynyl, C3-8-cycloalkyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-alkyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkenyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkynyl, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, hydroxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy, C3-8-cycloalkoxy, halo-C1-6-alkyloxy, perfluoro-C1-6-alkyloxy, hydroxy-C1-6-alkyloxy, C1-6-alkoxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkoxy, C1-6-acyl-C1-6-alkyl, C1-6-acyloxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxycarbonyl-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio, halo-C1-6-alkylthio, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-C1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NC1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZC1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC1-6-alkyloxy, aryl, heteroaryl, aryl-C1-6-alkyl, heteroaryl-C1-6-alkyl, aryl-C2-6-alkenyl, heteroaryl-C2-6-alkenyl, aryl-C2-6-alkynyl, heteroaryl-C2-6-alkynyl, aryl-C1-6-alkyloxy, heteroaryl-C1-6-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryloxy-C1-6-alkyloxy or heteroaryloxy-C1-6-alkyloxy, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C1-6-alkyl, C2-6-alkenyl, C2-6-alkynyl, C3-8-cycloalkyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-alkyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkenyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkynyl, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, hydroxy, hydroxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy, C3-8-cycloalkoxy, halo-C1-6-alkyloxy, perfluoro-C1-6-alkyloxy, hydroxy-C1-6-alkyloxy, C1-6-acyl, C1-6-acyloxy, C1-6-alkoxycarbonyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkoxy, C1-6-acyl-C1-6-alkyl, C1-6-acyloxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxycarbonyl-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio, halo-C1-6-alkylthio, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyloxy, C1-6-alkylsulphonyl, C1-6-alkylsulphonyloxy, C1-6-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-C1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NC1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC1-6-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC1-6-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC1-6-alkyloxy;

R₅ is C1-12-alkyl, C2-6-alkenyl, C2-6-alkynyl, C3-8-cycloalkyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-alkyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkenyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkynyl, C1-6-acyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-acyl, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkyl, C1-6-acyl-C1-6-alkyl, C1-6-acyloxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxycarbonyl-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyl, (R₈)(R₉)N-C1-6-alkyl,

TRADUCCION OFICIAL No. 4.01977

JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

C. IDONEIDAD 045

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

H

(R₈, R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₂₋₆-alkenyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkenyl, aryl-C₂₋₆-alkynyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkynyl or aryl-C₁₋₆-acyl, heteroaryl-C₁₋₆-acyl, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy;

R₆ and R₇ are the same or different and are hydrogen, halogen, C₁₋₁₂-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, aryl-C₁₋₆-acyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-acyloxy, aryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, aryloxy-C₁₋₆-acyloxy or heteroaryloxy-C₁₋₆-acyloxy, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, provided that if R₆ is hydrogen, R₇ is not hydrogen, and that if R₆ is hydroxy, R₇ is not halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, aryl-C₁₋₆-acyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-acyloxy, aryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, aryloxy-C₁₋₆-acyloxy or heteroaryloxy-C₁₋₆-acyloxy, or R₆ and R₇ together with the atom to which they are bound form a saturated ring having 4-7 ring members and optionally containing 1-3 heteroatoms, and optionally 1-3 double bonds, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo;

01071

TRADUCCION OFICIAL No.
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

R₈, R₉ and R₁₀ are independently of each other, hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl or heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, wherein any aryl and heteroaryl residues in turn may be substituted in one or more positions independently of each other by halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, perfluoro-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonamido, nitro, cyano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, or R₈ and R₉ together with the nitrogen atom to which they are bound form a saturated heterocyclic ring having 4-7 ring members and optionally containing a further heteroatom, or double bond, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo, or R₈ and R₁₀ together with the nitrogen atoms to which they are bound form a saturated heterocyclic ring having 4-7 ring members and optionally containing a further heteroatom, or double bond, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo;

Y is hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, perfluoro-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, azido or (R₈)(R₉)N;

Z is O, S, NH, NC₁₋₆-alkyl, NOH or NNH₂;

n is between 0 and 3.

2. The compound as defined in Claim 1 wherein n is 1.
3. The compound as defined in Claim 1 wherein R₁ is carboxylic acid or 5-tetrazolyl.
4. The compound as defined in Claim 1 wherein R₂ and R₃ are independently of each other, bromo, trifluoromethyl or isopropyl.
5. The compound as defined in Claim 1 wherein R₂ and R₃ are bromines.
6. The compound as defined in Claim 1 wherein R₂ and R₃ are trifluoromethyl.
7. The compound as defined in Claim 1 wherein R₄ is C₁₋₁₂-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl heteroaryl-C₁₋₆-alkyl or (R₈)(R₉)NCOC₁₋₆-alkyl.
8. The compound as defined in Claim 1 wherein R₄ is isopropyl.
9. The compound as defined in Claim 1 wherein R₅ is aryl or heteroaryl.
10. The compound as defined in Claim 1 wherein R₆ is hydroxy, C₁₋₁₂-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCOC₁₋₆-alkyl, or (R₈)(R₉)NCOC₁₋₆-alkyloxy
11. The compound as defined in Claim 1 wherein R₇ is hydrogen or C₁₋₆-alkyl.
12. The compound as defined in Claim 1 wherein R₆ is hydroxy and R₇ is hydrogen.
13. The compound as defined in Claim 1 wherein Y is hydroxy or C₁₋₆-alkoxy.
14. The compound as defined in Claim 1 which is:
 - {3,5-Dibromo-4-[2-(3-methylphenyl)-hydroxy-methyl]-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid,
 - {3,5-Dibromo-4-[2-(3-trifluorophenyl)-hydroxy-methyl]-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid,
 - {3,5-Dibromo-4-[2-(3-iodophenyl)-hydroxy-methyl]-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid,
 - {3,5-Dibromo-4-[2-(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid,

TRADUCCION OFICIAL No. 01 / 071

JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

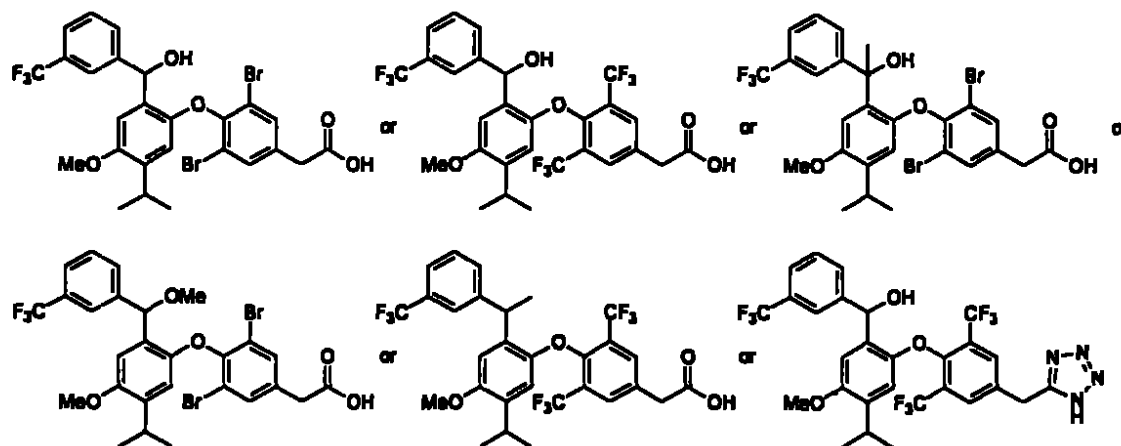
C. IDONEIDAD 045

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

{5,5-Dibromo-4-[2-(2,5-difluorophenyl)-hydroxy-methyl]-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy]-phenyl}-acetic acid,

or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

15. The compound as defined in Claim 1 having the structure:



16. A method for preventing, inhibiting, or treating a diseases associated with a metabolism dysfunction, or which is dependent on the expression of a glucocorticoid receptor regulated gene which comprises administering to a patient in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

17. The method as defined in Claim 16 wherein the disease is associated with a metabolism dysfunction or which is dependent on the expression of a glucocorticoid receptor regulated gene is diabetes, Cushing's syndrome, or inflammation.

18. The use of a compound according to Claim 1 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder, which is dependent on the expression of a glucocorticoid receptor, regulated gene.

19. The use of a compound according to Claim 17 in which the disease or disorder is selected from Type 1 insulin dependent diabetes, Type 2 non-insulin dependent diabetes, Cushing's syndrome, inflammation, or other endocrine disorders related to glucocorticoid hormones.

20. A method for preventing, inhibiting, or treating a diseases associated with a metabolism dysfunction, or which is dependent on the expression of a thyroid receptor regulated gene which comprises administering to a patient in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

21. The method as defined in Claim 20 wherein the disease is associated with a metabolism dysfunction or which is dependent on the expression of a thyroid receptor regulated gene is diabetes or inflammation.

22. The use of a compound according to Claim 1 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder, which is dependent on the expression of a thyroid receptor, regulated gene.

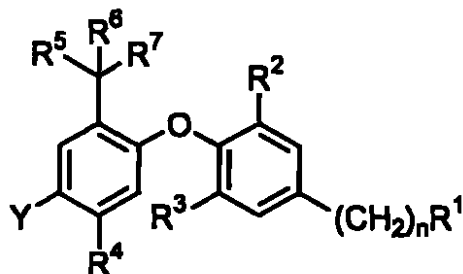
23. The use of a compound according to Claim 20 in which the disease or disorder is selected from hypercholesterolemia, obesity, skin disorders, glaucoma, or other endocrine disorders related to thyroid hormone.

TRADUCCION OFICIAL No. **01/071**
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Compounds active at the Glucocorticoid and Thyroid Hormone Receptor.

Abstract of the Disclosure

Novel glucocorticoid and thyroid receptor ligands as provided which have the general formula:



in which:

R₁ is a carboxylic acid, phosphonic acid, phosphamic acid, sulphonic acid, α -keto carboxylic acid, hydroxamic acid or esters or amides thereof, or a C1-5-heteroaromatic moiety;

R₂ and R₃ are the same or different and are hydrogen, halogen, C1-6-alkyl, hydroxy, C1-6-alkoxy, C1-6-alkylthio, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, halo-C1-6-alkyloxy, perfluoro-C1-6-alkyloxy or halo-C1-6-alkylthio, at least one of R₂ and R₃ being other than hydrogen;

R₄ is halogen, C1-12-alkyl, C2-6-alkenyl, C2-6-alkynyl, C3-8-cycloalkyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-alkyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkenyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkynyl, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, hydroxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy, C3-8-cycloalkoxy, halo-C1-6-alkyloxy, perfluoro-C1-6-alkyloxy, hydroxy-C1-6-alkyloxy, C1-6-alkoxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkoxy, C1-6-acyl-C1-6-alkyl, C1-6-acyloxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxycarbonyl-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio, halo-C1-6-alkylthio, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-C1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NC1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZC1-6-alkyl, (R₈)(R₉)N-CZC1-6-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-C1-6-alkyloxy, aryl, heteroaryl, aryl-C1-6-alkyl, heteroaryl-C1-6-alkyl, aryl-C2-6-alkenyl, heteroaryl-C2-6-alkenyl, aryl-C2-6-alkynyl, heteroaryl-C2-6-alkynyl, aryl-C1-6-alkyloxy, heteroaryl-C1-6-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryloxy-C1-6-alkyloxy or heteroaryloxy-C1-6-alkyloxy;

R₅ is C1-12-alkyl, C2-6-alkenyl, C2-6-alkynyl, C3-8-cycloalkyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-alkyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkenyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkynyl, C1-6-acyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-acyl, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkyl, C1-6-acyl-C1-6-alkyl, C1-6-acyloxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxycarbonyl-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyl, (R₈)(R₉)N-C1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NCZC1-6-alkyl, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC1-6-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C1-6-alkyl, heteroaryl-C1-6-alkyl, aryl-C2-6-alkenyl, heteroaryl-C2-6-alkenyl, aryl-C2-6-alkynyl, heteroaryl-C2-6-alkynyl or aryl-C1-6-acyl, heteroaryl-C1-6-acyl;

R₆ and R₇ are the same or different and are hydrogen, halogen, C1-12-alkyl, C2-6-alkenyl, C2-6-alkynyl, C3-8-cycloalkyl, C3-8-cycloalkyl-C1-6-alkyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkenyl, C3-8-cycloalkyl-C2-6-alkynyl, halo-C1-6-alkyl, perfluoro-C1-6-alkyl, hydroxy, hydroxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy, C3-8-cycloalkoxy, C3-8-cycloalkyl-C1-6-alkyloxy, halo-C1-6-alkyloxy, perfluoro-C1-6-alkyloxy, hydroxy-C1-6-alkyloxy, C1-6-acyloxy, C3-8-cycloalkyl-C1-6-acyloxy, C1-6-alkoxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkoxy, C1-6-acyl-C1-6-alkyl, C1-6-acyloxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkoxycarbonyl-C1-6-alkyl, C1-6-alkylthio, halo-C1-6-alkylthio, C1-6-alkylthio-C1-6-alkyl,

TRADUCCION OFICIAL No. 577
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, aryl-C₁₋₆-acyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-acyloxy, aryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, aryloxy-C₁₋₆-acyloxy or heteroaryloxy-C₁₋₆-acyloxy, provided that if R₆ is hydrogen, R₇ is not hydrogen, and that if R₆ is hydroxy, R₇ is not halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NC₁₋₆-acyloxy, (R₈)(R₉)NCZC₁₋₆-alkyloxy, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)NC₁₋₆-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, aryl-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy, aryl-C₁₋₆-acyloxy, heteroaryl-C₁₋₆-acyloxy, aryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyloxy, aryloxy-C₁₋₆-acyloxy or heteroaryloxy-C₁₋₆-acyloxy, or R₆ and R₇ together with the atom to which they are bound form a saturated ring having 4-7 ring members and optionally containing 1-3 heteroatoms, and optionally 1-3 double bonds, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo;

R₈, R₉ and R₁₀ are independently of each other, hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl or heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, or R₈ and R₉ together with the nitrogen atom to which they are bound form a saturated heterocyclic ring having 4-7 ring members and optionally containing a further heteroatom, or double bond, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo, or R₈ and R₁₀ together with the nitrogen atoms to which they are bound form a saturated heterocyclic ring having 4-7 ring members and optionally containing a further heteroatom, or double bond, which ring may be substituted by C₁₋₆-alkyl or oxo;

Y is hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, halo-C₁₋₆-alkyloxy, perfluoro-C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-acyloxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkylthio, perfluoro-C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, azido or (R₈)(R₉)N;

Z is O, S, NH, NC₁₋₆-alkyl, NOH or NNH₂;

n is between 0 and 3.

A method for treating diseases associated with metabolism dysfunction or which are dependent on the expression of a glucocorticoid or thyroid receptor gene (such as diabetes, hypercholesterolemia, or obesity).

01 / 073
 TRADUCCION OFICIAL No.
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01/ 071 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0045 expedido por la Universidad Nacional de Colombia.

Se traduce un Certificado de la Oficina de Patentes de Cardiff, Inglaterra, Solicitud de Registro de Patente No.9928805.2, y Antecedentes, Descripción de la Invención, Ejemplos y Reivindicaciones de la Invención "Compuestos activos en los Receptores Hormonales Glucocorticoides y Tiroides", de la compañía KARO BIO AB, escritos en inglés.

(Sello Pre-impreso) LA OFICINA DE PATENTES

Invierte en la Gente

LA OFICINA DE PATENTES
CONCEPT HOUSE
CARDIFF ROAD
NEW PORT
SOUTH WALES
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Secciones 74(1) y (4) de La Ley de Desregulación y Contratación de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, por el presente certifico que adjunta se encuentra una copia fiel de los documentos originalmente presentados en relación con la solicitud de patente identificada en ellos.

156

15

De acuerdo con las Normas de Patentes (Re-registro de Compañías) 1982, si una compañía nombrada en este certificado y en los documentos anexos se ha re-registrado bajo la Ley de Compañías 1980 con el mismo nombre con el que fue registrada inmediatamente antes de el re-registro excepto para la sustitución inclusión como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gálico, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y a los documentos anexos se deberán tratar como referencias al nombre con el cual está así re-registrada.

De acuerdo con las reglas, las palabras "compañía pública limitada" se pueden reemplazar por c.p.l., cpl, C.P.L., ó CPL (p.l.c., plc, P.L.C, o PLC).

El Re-registro bajo la Ley de Compañías no constituye un nuevo ente legal pero solamente obliga a la compañía para con ciertas reglas de ley adicionales para compañías.

Firmado, ilegible

Fecha: 27 Diciembre, de 2000.

(SELLO DE OBLEA EN RELIEVE Y CON CINTA DE LA OFICINA DE PATENTES)

Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

LA OFICINA DE PATENTES

Formulario de Patentes 1/77

1/77

Ley de Patentes de 1977 (Regla 16)

157 16

(Sello a Tinta: La Oficina de Patentes A, Diciembre 7, 1999, NEWPORT)

07DEC99 E497212-1 D01038

P01/7700 0.00-9928805.2

Solicitud de otorgamiento de una patente **La Oficina de Patentes**

(Véanse las notas al respaldo de este formulario.

Cardiff Road,

También puede obtener un folleto explicativo de la

New Port

Oficina de Patentes como ayuda para llenar el presente formulario).

Gwent NP10 8QQ

1. Su Referencia: DGB/GB-329

2. Número de Solicitud de la Patente: **9928805.2**

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

3. Nombre Completo, dirección y código postal de o de cada uno de los solicitantes *(Subrayar todos los apellidos):*

KARO BIO AB

NOVUM

S-141 57 HUDDINGE

SUECIA

Número ADP de las Patentes *(si lo sabe):* 98477871002

Si el solicitante es una sociedad, dar el país/estado de su constitución:

Suecia

4. Nombre de la Invención: **"Compuestos activos en los Receptores Hormonales Glucocorticoides y Tiroides"**

158 17

5. **Nombre de su Agente (si lo tiene)**

WITHERS & ROGERS

"Dirección para Notificación" en el Reino Unido, donde se debe enviar toda la correspondencia (incluyendo el código postal)

Goldings House

2 Hays Lane

Londres

SE1 2HW

Número ADP de las Patentes (si lo sabe): 1776001

6. **Si está declarando la prioridad de una o de más solicitudes de patente anteriores, diga el país y la fecha de presentación de la o de cada una de las solicitudes anteriores y (si lo sabe) el o cada uno de los números de solicitud.**

País: (en blanco)

Número de Solicitud de la Prioridad (si lo sabe): (en blanco)

Fecha de Presentación (Día/Mes/Año): (en blanco)

7. **Si esta solicitud se divide o de lo contrario se deriva de una solicitud anterior en el Reino Unido, diga el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior.**

Número de Solicitud Anterior: (en blanco)

Fecha de Presentación (Día/Mes/Año): (en blanco)

8. **Se requiere de una declaración de invención y de derecho para otorgar**

159 

una patente como soporte de la presente solicitud? SI

(Responda afirmativamente si:

a) cualquier solicitante nombrado en 3. no es inventor, o

b) existe un inventor quien no está nombrado como solicitante, o

c) cualquiera de los solicitantes nombrados es una sociedad:)

Vea nota (d)

Formulario de Patentes 1/77

Formulario de Patentes 1/77

9. Llene el número de páginas de cualquiera de los siguientes asuntos que está presentando con este formulario. No cuente las copias del mismo documento.

Hojas a continuación de este formulario: (en blanco)

Descripción: 13

Reivindicaciones: 4

Resumen: 2

Dibujo(s): (en blanco)

10. Si está también presentando cualquiera de los siguientes, declare cuántos al frente de cada ítem.

- Documentos de prioridad: (en blanco)
- Traducciones de documentos de prioridad: (en blanco)
- Declaración de Invención y derecho de otorgar una patente (*Formulario*

160
19

de Patentes 7/77): (en blanco)

- *Solicitud de Examen Preliminar y Búsqueda (Formulario de Patentes 9/77): 1*
 - *Solicitud de Examen de Fondo (Formulario de Patentes 10/77): (en blanco)*
 - *Cualesquiera otros documentos (Favor especificar): (en blanco)*
11. Yo/nosotros solicito (amos) el otorgamiento de la patente con base en esta solicitud. (Firmado) *llegible*, Fecha 6 de Diciembre 1989
12. Nombre y número telefónico de la persona a contactar durante el día en el Reino Unido: D. G. Bannerman 01926336111

Advertencia

Después de que se ha presentado la solicitud para una patente, el Contralor de la Oficina de Patentes decidirá si la publicación o la comunicación de la invención debería prohibirse o restringirse bajo la Sección 22 de la Ley de Patentes 1977. Usted será informado si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Adicionalmente, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes 1977 no le permite solicitar una patente en el extranjero sin antes obtener permiso escrito de la Oficina de Patentes a menos de que una solicitud haya sido presentada con por lo menos 6 semanas de anterioridad en el Reino Unido para una patente para el mismo invento y no ha habido aviso prohibiendo su publicación o su comunicación, o dicho aviso ha sido revocado.

Notas

- a) *Si necesita ayuda para llenar este formulario o tiene alguna pregunta, favor contactar la Oficina de Patentes en 0645 500505.*
- b) *Escriba sus respuestas en mayúsculas usando tinta negra o máquina de escribir.*
- c) *Si no hay suficiente espacio para todos los detalles en cualquier parte de este formulario, por favor continúe en una hoja de papel aparte y escriba "véase hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación se debe anexar a este formulario.*
- d) *Si ha respondido afirmativamente, se deberá presentar el formulario de Patentes 7/77.*
- e) *Una vez completado el formulario, tiene que acordarse de firmarlo y fecharlo.*
- f) *Para detalles de la tarifa y formas de pago, favor dirigirse a la Oficina de Patentes.*

Forma de Patentes 1/77

**Compuestos activos en los Receptores Hormonales Glucocorticoides y
Tiroides**

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con compuestos novedosos que son receptores antagonistas selectivos de glucocorticoides del hígado y receptores agonistas selectivos de tiroides, se relaciona con métodos de preparación de dichos compuestos, y métodos para usar dichos compuestos en la regulación del metabolismo, especialmente para disminuir la glucosa del suero y bajar la densidad de los niveles de lipoproteínas.

Antecedentes de la Invención

Receptores Antagonistas Glucocorticoides

Uno de los mayores problemas relacionados con la diabetes Tipo 2 y Tipo 1 es que existe demasiada e inapropiada producción de glucosa por parte del hígado. Esta anomalía es la primera causa de hiperglicemia en ayunas y ocurre además con defectos en la regulación de entrega de insulina y en la sensibilidad periférica a la insulina. Así, los agentes que disminuyen la producción de glucosa por parte del hígado serían beneficiosos tanto para el tratamiento de la diabetes Tipo 2 como la Diabetes Tipo 1.

Se ha demostrado que el tratamiento intensivo de la hiperglicemia de la diabetes mellitus Tipo 1 disminuye de manera marcada el desarrollo de complicaciones oculares, renales y neuropáticas, y existe evidencia que el tratamiento intensivo es también benéfico para la diabetes Tipo 2. Los datos disponibles indican también, que la mayoría de pacientes actualmente no reciben un tratamiento ideal ni del estado de la técnica tanto para la diabetes Tipo 2 como para la diabetes Tipo 1. Esta insuficiencia existe a pesar de la

disponibilidad de varios diferentes tipos de preparaciones de insulina para el tratamiento tanto de la diabetes Tipo 2 como de la de Tipo 1, y de un número de modalidades adicionales, que incluyen agentes que estimulan la liberación de insulina (e.g., sulfonilureas), que influyen en la producción de glucosa por el hígado (e.g., metformin), que afectan la sensibilidad a la insulina (e.g., troglitazona) y que afectan la absorción de glucosa (e.g., inhibidores de α -glucosidasa). A pesar de la disponibilidad de muchos agentes activos orales diferentes que disminuyen los niveles de glucosa en la sangre, muchos pacientes con diabetes Tipo 2 también requieren insulina para controlar su nivel de azúcar en la sangre. Sobre todo, la utilización de insulina en diabetes Tipo 2 excede a la utilización para la diabetes Tipo 1, y existe un consenso sobre la necesidad de agentes activos orales adicionales para el tratamiento de diabetes Tipo 2.

Las secreciones de la glucocorticoides de la glándula adrenal (dominantemente cortisol en humanos) fueron renombradas gracias a su habilidad para regular el metabolismo de glucosa. Estos esteroides estimulan la producción de glucosa en el hígado por medio de la promoción de gluconeogénesis, la cual es la biosíntesis de la nueva glucosa (i.e. no glucosa proveniente de glicogen). Así, en la insuficiencia glucocorticoide existe una tendencia a la hipoglicemia, con la disminución en la producción de glucosa por el hígado. Desarrollos posteriores de la enfermedad de Addison en el diabético generalmente llevan a niveles de glucosa disminuidos. Contrariamente, el

exceso de glucocorticoide puede provocar diabetes franca en individuos con diabetes mellitus latente, y generalmente dificulta el control glicémico en diabéticos declarados. Influencias similares se han observado en varios modelos animales.

El aumento en la producción de glucosa como respuesta de la glucocorticoides se debe a los efectos sobre un número de proteínas. Entre estos efectos importantes se encuentran los efectos en varias transaminasas que convierten aminoácidos a precursores de glucosa, y la inducción de glucosa-6 fofatasa y fosfoestanolpiruvirato carboxi-kinasa (PEPCK). Hasta un pequeño incremento de PEPCK, tal y como se obtiene en ratones transgénicos, ofrece un aumento a hiperglicemia. En ratones con diabetes Tipo 2 y niveles altos de corticosterona (la glucocorticoides endógena de dicha especie) existe una expresión incrementada de PEPCK. Esta sobre-producción de PEPCK se puede reprimir por medio de tratamiento con GR antagonista RU486 con una disminución concomitante en la hiperglicemia.

Las consideraciones descritas anteriormente indican que si las acciones de la glucocorticoides endógena en la producción de glucosa por el hígado pueden ser bloqueadas de una manera específica, se podría mejorar el control glicémico para le beneficio de pacientes diabéticos. Sin embargo, hasta la fecha, todos los medios para bloquear la acción glucocorticoide han sido generales. Por lo tanto, la adrenalectomía deja al paciente con una franca insuficiencia adrenal y con los problemas de la enfermedad de Addison. El

165 725

bloqueo de la producción adrenal de esteroides, por ejemplo por medio de metirapona, o por acción de glucocorticoide, por ejemplo con RU 486 es normalmente de limitada duración de efectividad y cuando es efectivo también da como resultado una insuficiencia adrenal generalizada. A largo plazo, la hipersecreción ACTH compensatoria y la liberación incrementada de cortisol que anula el bloqueo generalmente sobrepasa estos tratamientos. En contraste, un antagonista GR específico para el hígado no tendría estos problemas; debería contrarrestar el aumento de producción de glucosa por el hígado en diabetes mellitus y debería ser útil para el tratamiento de diabetes Tipo 2.

Un antagonista selectivo GR del hígado ofrece numerosas ventajas. Primero, el disminuirá la producción de glucosa por el hígado. Esta acción tendrá un efecto significativo en el control glicémico. De hecho, la excesiva producción de glucosa por el hígado puede ser el mayor defecto en la diabetes Tipo 2. Segundo, dicho medicamento debe incrementar la sensibilidad a la insulina debido al mejoramiento general en el medio metabólico y a la disminución de los defectos inducidos por la hiperglicemia en la acción y secreción de insulina. La demanda disminuida en la secreción de células β , como resultado de una reducción en glicemia, retardaría la disfunción progresiva de células β característica de la diabetes Tipo 2. Otra ventaja del tratamiento de antagonista del GR comparado con el tratamiento con sulfonilurea o insulina es que el paciente tendría un menor riesgo de hipoglicemia.

Esfuerzos anteriores para bloquear la acción de la glucocorticoides en

diabetes han sido obstaculizados por el hecho de que ningún compuesto utilizado podría generalmente bloquear la acción de glucocorticoides en todos los tejidos y podría llevar a problemas potenciales de insuficiencia de glucocorticoides, tal como hipotensión, parálisis y finalmente la muerte si el organismo se expone a condiciones suficientemente fuertes de estrés. En contraste, el antagonista GR selectivo del hígado con efectos mínimos fuera del hígado puede ser usado como terapia de línea de frente para diabetes Tipo 2, o puede ser utilizada en conjunto con otras terapias existentes.

Receptores Hormonales Agonistas de Tiroides

Las hormonas tiroideas afectan el metabolismo de virtualmente todas las células del cuerpo. A niveles normales, estas hormonas mantienen el peso del cuerpo, el ritmo del metabolismo, la temperatura corporal, el estado de ánimo, y tienen influencia en los niveles de lipoproteína (LDL) de baja densidad en el suero. Así, en hipotiroidismo hay una ganancia de peso, altos niveles de colesterol LDL, y depresión. En exceso con hipertiroidismo, estas hormonas llevan a una pérdida de peso, hipermetabolismo, disminución de los niveles LDL en el suero, arritmias cardíacas, fallas del corazón, debilidad muscular, pérdida de huesos en las mujeres después de la menopausia, y ansiedad.

Las hormonas tiroideas son actualmente utilizadas como terapia de reemplazo para pacientes con hipotiroidismo. La terapia con L-tiroxina devuelve las funciones normales metabólicas y puede ser fácilmente supervisado con

167 26

mediciones rutinarias en el suero de los niveles de la hormona estimuladora de la tiroides (THS), tiroxina (3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina, o T₄) y triiodotironina (3,5,3'-triiodo-L-tironina, o T₃). Sin embargo, algunos de los efectos deletéreos de las hormonas tiroideas limitan la rapidez con la cual la terapia de reemplazo se puede administrar y en algunas circunstancias, particularmente en individuos de mayor edad, limitan la misma terapia de reemplazo.

Adicionalmente, algunos efectos de las hormonas tiroideas pueden ser terapéuticamente útiles en desórdenes no tiroideos si se pueden minimizar o eliminar los efectos adversos. Estas influencias potencialmente útiles incluyen reducción de peso, disminución de los niveles de LDL en el suero, disminución de la depresión y estimulación de la formación de hueso. Intentos anteriores para utilizar farmacológicamente las hormonas tiroideas para el tratamiento estos desórdenes han sido limitados debido a las manifestaciones de hipertiroidismo, y en particular por toxicidad vascular.

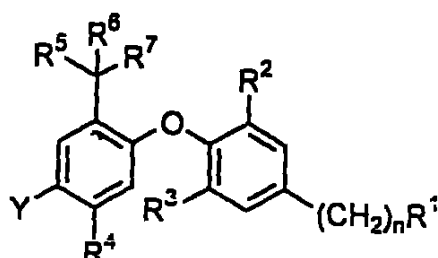
El desarrollo de receptores agonistas selectivos de la tiroides y específicos del hígado podrían llevar a terapias específicas para disminuir los niveles de LDL en suero evitando toxicidades cardiovasculares y de otro tipo de las hormonas tiroideas nativas. El agonista de la hormona tiroidea de tejido selectivo puede ser obtenido por medio de captación o extrusión de tejido selectivo, entrega tópica o local, teniendo como objetivo células a través de otros ligandos unidos al agonista.

168

22

Descripción de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se suministran compuestos que son activos en el receptor de la hormona glucocorticoides y tiroides, y tienen la fórmula I general:



o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en el cual:

R_1 es un ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido fosfámico, ácido sulfónico, ácido α -ceto carboxílico, ácido hidroxámico o ésteres o amidas de los mismos, o una parte heteroaromática C_{1-5} , la cual puede estar substituida y está unida a $(CH_2)_n$ por vía del N o del C, o cualquier otro equivalente bioisostérico posible de todos los grupos anteriormente mencionados;

R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxi, alcoxi C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , perfluoroalquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , perfluoroalquilo C_{1-8} o haloalquiltio C_{1-8} , por lo menos uno de R_2 y R_3 siendo diferentes a hidrógeno;

R_4 es halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -acilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} aciloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$, $(R_8)(R_9)N$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$, $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} -arilo, alquilo C_{1-6} -heteroarilo, alquenilo C_{2-6} -arilo, alquenilo C_{2-6} -heteroarilo, alquinilo C_{2-6} -arilo, alquinilo C_{2-6} -heteroarilo, alquilo C_{1-6} -arilo, alquilo C_{1-6} -heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, alquilo C_{1-6} -ariloxi o alquilo C_{1-6} -heteroariloxi, en donde cualquier residuo arilo o heteroarilo en su turno puede estar substituido en una o más posiciones independientemente de cada uno de los otros por halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -acilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} aciloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquilosulfonilo C_{1-6} , alquilosulfonilo C_{1-6} , alquilosulfonamido C_{1-6} , nitro ciano,

~~29~~

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUIRRE

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

171 28

alquilosulfoniloxi C₁₋₆, alquilosulfonamido C₁₋₆, nitro ciano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)N-alquiloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)N-alciloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZ-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ-alquiloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquilo C₁₋₆ o (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquiloxi C₁₋₆;

R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, alquiloxi C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, perfluoroalquiloxi C₁₋₆, hidroxialquiloxi C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -alciloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alciloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -acilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ aciloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ -alquiltio C₁₋₆, alquilosulfoniloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-alquiloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)N-aciloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ-alquiloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquiloxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, alquiloxi C₁₋₆ -arilo, alquiloxi C₁₋₆ -heteroarilo, aciloxi C₁₋₆ -arilo, aciloxi C₁₋₆ -heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆ -ariloxi, alquiloxi C₁₋₆ -heteroariloxi, aciloxi C₁₋₆ -ariloxi o aciloxi C₁₋₆ -heteroariloxi, en donde cualquier residuo arilo o heteroarilo en su turno puede estar substituido en una o más posiciones independientemente de cada uno de los otros por halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

172 ~~38~~

R_8 , R_9 y R_{10} son independientes uno del otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} arilo o alquilo C_{1-6} heteroarilo, en donde cualquier residuo arilo o heteroarilo en su turno puede estar substituido en una o más posiciones independientemente de cada uno de los otros por halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi C_{3-6} , haloalquiloxi C_{1-6} , perfluoroalquiloxi C_{1-6} , hidroxialquiloxi C_{1-6} , acilo C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -acilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} aciloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquilosulfonilo C_{1-6} , alquilosulfoniloxi C_{1-6} , alquilosulfonamido C_{1-6} , nitro ciano, azido, $(R_8)(R_9)N$, $(R_8)(R_9)N$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$ -alquiloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$ -alciloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ$, $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquiloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$, $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquilo C_{1-6} o $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquiloxi C_{1-6} , o R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene de 4 a 7 miembros del anillo y opcionalmente contiene otro heteroátomo, o doble enlace, en el cual el anillo puede estar substituido por alquilo C_{1-6} u oxo; o R_8 y R_{10} ambos con los átomos de nitrógeno a los cuales ellos están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene de 4 a 7 miembros de anillo y opcionalmente contiene otro heteroátomo, o doble enlace, en el cual el anillo puede estar

174 28

substituido por alquilo C₁₋₆ u oxo;

Y es hidrógeno, halógeno, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, perfluoroalquiloxi C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, perfluoroalquiltio C₁₋₆, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, azido o (R₆)(R₆)N;

Z es O, S, NH, Nalquilo C₁₋₆, NOH o NNH₂;

n está entre 0 y 3.

En caso que el compuesto de fórmula I pueda estar en la forma de isómeros ópticos, la invención comprende la mezcla racémica así como los enantiómeros individuales por si mismos.

En caso que el compuesto de fórmula I pueda existir en forma tautomérica, la invención comprende la formas tautoméricas así como las mezclas de los mismos.

En caso que el compuesto de fórmula I pueda estar en la forma de isómeros geométricos, la invención comprende los isómeros geométricos así como las mezclas de los mismos.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, se suministra un método para prevenir, inhibir, o tratar una enfermedad asociada con una disfunción metabólica o la cual es dependiente de la expresión de un gen regulado receptor de la hormona glucocorticoides o tiroides, en donde un compuesto de fórmula I se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. El compuesto de fórmula I es preferiblemente también selectivo al

21 / 071
TRADUCCION OFICIAL No. 001
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

175

28

hígado. Ejemplos de dichas enfermedades asociadas con disfunciones metabólicas o que sean dependientes de la expresión de un gen regulado receptor de glucocorticoides se mencionan aquí e incluyen diabetes e inflamación. Ejemplos de dichas enfermedades que son dependientes de la expresión de un gen regulado receptor de tiroides incluyen obesidad, hipercolesteroemia, aterosclerosis, arritmias cardíacas, depresión, osteoporosis, hipotiroidismo, bocio, cáncer de tiroides así como glaucoma y fallas congestivas del corazón.

Descripción Detallada de la Invención

Las siguientes definiciones aplican a los términos tal y como se utilizan a través de esta especificación, a menos que se limite en instancias específicas.

El término "antagonista GR" tal y como se usa aquí, cubre cualquier parte que se una al receptor glucocorticoide, o un complejo del cual el receptor glucocorticoide forma parte, y actúa como un agonista o un antagonista parcial.

El término "agonista TR" tal y como se usa aquí, cubre cualquier parte que se una al receptor tiroide, o un complejo del cual el receptor tiroide forma parte, y actúa como un agonista o un agonista parcial.

Por "heteroátomo" se entiende nitrógeno, oxígeno, azufre, y en anillos heterocíclicos, también selenio.

El término "anillo" incluye sistemas de anillo monocíclico y bicíclicos que

tienen desde 6 hasta 10 átomos de carbono de anillo, en los cuales por lo menos un anillo es aromático. Ejemplos de dichos sistemas de anillo son benceno, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indano e indeno.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillo mono-, bi- o tricíclico (solamente un anillo necesita ser aromático) que tiene desde 5 a 10 átomos de anillo, en el cual por lo menos un anillo es aromático, y en el cual uno o más de los átomos del anillo son diferentes a carbono, tal como nitrógeno, azufre, oxígeno y selenio. Ejemplos de dichos anillos heteroarilos son pirrol, imidazol, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, tiodiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirazol, triazol, tetrazol, cromano, isocromano, quinolina, quinoxalina, isoquinolina, ftalazina, cinolina, quinazolina, indol, isoindol, indolina, isoindolina, benzotiofeno, benzofurano, isobenzofurano, 1,3-benzodioxol, benzoxazol, 2,1,3-benzoxadiazol, benzotiazol, 2,1,2,-benzotiazol, 2,1,3-benzoselenodiazol, bencimidazol, indazol, benzodioxano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, 1,5-naftiridina y 1,8-naftindina. El sistema de anillo puede estar unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o nitrógeno del mismo.

El término "halógeno" y "halo", tal y como se usa aquí solos o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término alquilo C₁₋₁₂, tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo el cual puede ser lineal o ramificado.

177

MS

Ejemplos de grupos alquilo C_{1-12} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, isooctilo, nonilo, decilo, isodecilo, undecil, dodecilo.

El término alquilo C_{1-6} , tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo el cual puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo.

El término alcoxi C_{1-6} , tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alcoxi el cual puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi.

El término alquenilo C_{2-6} , tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquenilo el cual puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen 1-propenilo, 2-propenilo, y vinilo.

El término alquinilo C_{2-6} , tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquinilo el cual puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen propargilo y etinilo.

El término cicloalquilo C_{3-6} , tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo mono- o bicclico el cual puede ser ramificado y el cual puede contener una o más insaturaciones (enlaces doble, y/o triples). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo,

178

37

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilciclopropilo, metilciclopentilo, etilciclopentilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, etilciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclooctinilo, bicicloheptilo, biciclooctilo, metilbicicloheptilo y biciclooctanilo.

Los grupos haloalquilo C_{1-8} pueden ser lineales o ramificados y tener uno, dos o tres halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo C_{1-8} incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo y 6-clorohexilo.

El término perfluoroalquilo C_{1-8} tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo C_{1-8} en el cual todos los hidrógenos se reemplazan por flúor. Ejemplos de grupos perfluoroalquilo C_{1-8} incluyen pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, heptafluoroisopropilo.

El término acilo C_{1-8} tal y como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo acilo el cual puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado. Ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloil, butenol y hexenol.

Los grupos hidroxialquilo C_{1-8} pueden ser lineales o ramificados y tienen uno o dos grupos hidroxilo, con la condición que si dos grupos hidroxilo están presentes, ellos no están ambos unidos al mismo átomo de carbono. Ejemplos de grupos hidroxialquilos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo.

Ejemplos de grupos alquilo C_{1-8} -acilo C_{1-8} incluye 2-oxobutilo.

Ejemplos de grupos alquilo C_{1-8} -alcoxi C_{1-8} incluye 2-etoxietilo.

Ejemplos de grupos alquilo C_{1-8} -alcoxycarbonilo C_{1-8} incluye etoxycarbonilbutilo.

Ejemplos de grupos alquilo C_{1-8} -aciloxi C_{1-8} incluye acetiloximetilo, acetiloxidetilo y propanoiloxipropilo.

Ejemplos de grupos aciloxi C_{1-8} -arilo incluye benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi, cinamoiloxi y fenilacetiloxi.

Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Si los compuestos de fórmula I tienen por ejemplo, al menos un centro básico, ellos pueden formar sales de adición de ácido. Estas se forman por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tal como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tal como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono los cuales son no-sustituídos o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, itálico o terftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tal como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos

orgánicos, tal como ácidos alquilo (C1-C4)- o aril-sulfónicos los cuales son substituidos o no substituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo ácido metano- o p-tolueno sulfónico. Las correspondientes sales ácidas de adición se pueden formar también, si se desea, teniendo un centro básico presente adicional. Los compuestos de fórmula I que tienen por lo menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) pueden también formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, como por ejemplo sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio y magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfina, tiomorfina, piperidina, pirlidina, una mono-, di- o tri-baja alquilamina, como por ejemplo etil-, tert-butil, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil-, o dimetil-propilamina, o una mono-, di- o trihidroxi baja alquilamina, como por ejemplo mono-, di- o trietanolamina. Las correspondientes sales internas pueden ser formadas más adelante. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden ser empleadas, por ejemplo, para aislamiento o purificación de compuestos libres I o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se incluyen.

El término "profármaco" tal como se usa aquí cubre cualquier derivado farmacéuticamente aceptable, tal como ésteres, amidas y carbamatos, tal como los productos que resultan de la biotransformación del derivado es el medicamento activo.

Las sales preferidas de los compuestos de fórmula I de los que incluyen

un grupo básico incluyen monohidrocloreuro, hidrogenosulfato, tartrato, fumarato o maleato.

Las sales preferidas de los compuestos de fórmula I de los que incluyen un grupo ácido incluyen sales de sodio, potasio y magnesio y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Compuestos preferidos de la invención, son aquellos de fórmula I en la cual:

R_1 es un ácido carboxílico (COOH) o 5-tetrazolil;

R_2 y R_3 son independientemente uno de otro, bromo, trifluorometil o isopropil;

R_4 es alquilo C_{1-12} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-6} -arilo, alquilo C_{1-6} -heteroarilo o $(R_8)(R_9)\text{NCO}$ -alquilo C_{1-6} ;

R_5 es arilo o heteroarilo;

R_6 es hidroxil, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} arilo, alquilo C_{1-6} arilo, alquilo C_{1-6} heteroarilo, alquilo C_{1-6} heteroarilo, $(R_8)(R_9)\text{NCO}$ alquilo C_{1-6} , o $(R_8)(R_9)\text{NCO}$ alquilo C_{1-6} ;

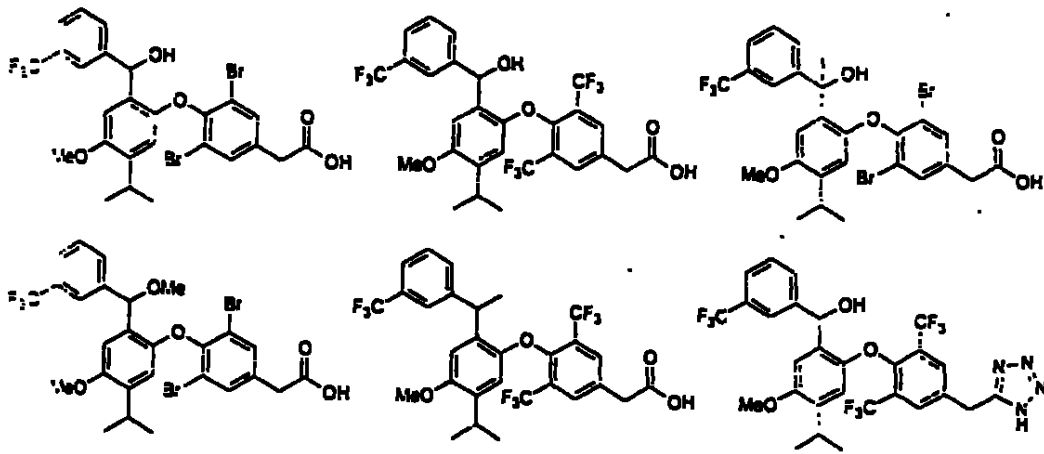
R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_8 y R_9 son independientes de cada uno de los hidrógenos o alquilos C_{1-6} , o R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos y forman un anillo heterocíclico saturado que tiene de 5 a 6 miembros;

Y es hidroxil o alcoxi C_{1-6} :

n es 1.

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen las siguientes estructuras:



Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por medio de los procesos ejemplo descritos en el siguiente esquema de reacción. Los reactivos y procedimientos ejemplo para estas reacciones aparecen de aquí en adelante en los ejemplos de trabajo.

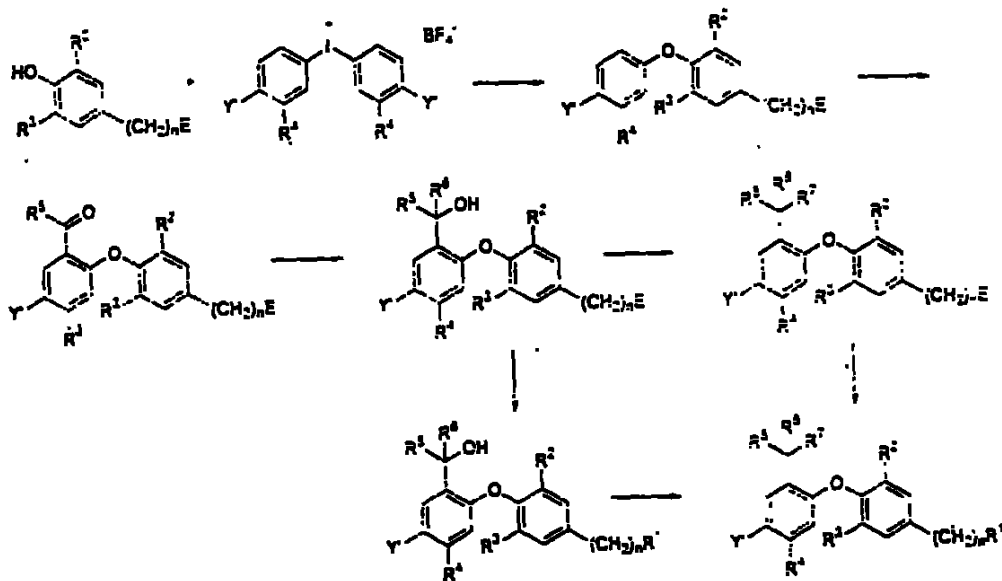
Los compuestos de fórmula I de la invención se pueden preparar usando la secuencia de pasos descrita en los esquemas 1 a 3 que se muestran a continuación.

El esquema 1 describe una ruta sintética la cual comienza con la

unión, la cual puede ser catalizada con por ejemplo cobre o sales de cobre, de una sal de yodo apropiadamente substituida con un fenol apropiadamente substituido. Alternativas a esta formación de éter incluyen, pero no se restringen a, la unión catalizada por paladio de un fenol con un ácido o éster arilbórico. R_5CO se introduce en el siguiente paso por medio de por ejemplo una reacción Fiedel-Crafts. R_6 se introduce por medio de una reacción con un nucleófilo, por ejemplo un reactivo Grignard o organolitio o en caso R_6 sea hidrógeno, por medio de un agente reductor tal como $NaBH_4$ o DIBAL. La funcionalidad hidroxil luego se puede convertir a otro substituyente R_7 . Ejemplos de tales transformaciones incluyen, pero no están limitadas a, eterificaciones, acilaciones, reducciones y reacciones de nucleófilos (por ejemplo alcoholes), con el ion carbono que se forma cuando el compuesto hidroxil se trata con un ácido de Lewis o Brønstedt. En el último paso el substituyente E se transforma a R_1 . Ejemplos de dicha transformación incluye, pero no se limita a, hidrólisis de un éster o nitrilo a ácido carboxílico, o la transformación de un nitrilo a una amida o tetrazol. La transformación de E en R_1 puede ser llevada a cabo en el último paso en la secuencia sintética. Y' es Y, o puede en cualquier momento en la secuencia sintética transformarse a Y. Ejemplos de dicha transformación incluye, pero no se restringe a, demetilación de metiléteres, eterificaciones o acilaciones de un grupo hidroxil, y aminaciones catalizadas por un metal de transición, arilaciones y alquilaciones de

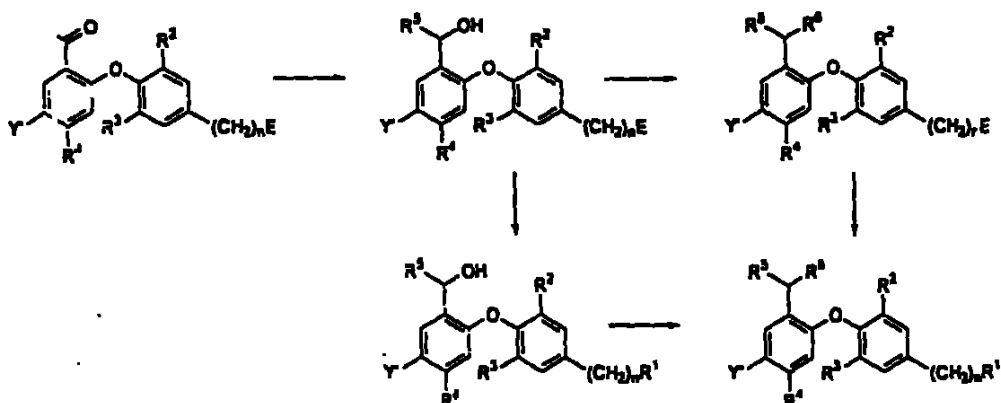
triflatos, bromuros, yoduros, o ácidos o ésteres borónicos.

Esquema 1



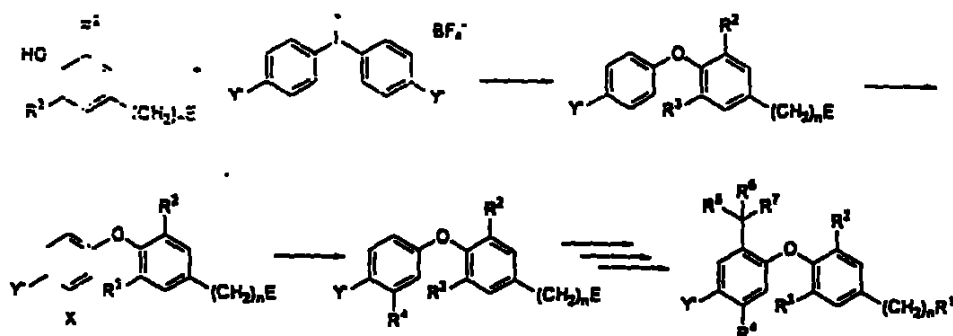
El esquema 2 describe una secuencia en donde R₅ se introduce por medio de una reacción de un nucleófilo, por ejemplo un reactivo Grignard o organolitio, con un sustituyente formilo. El sustituyente formilo se introduce tal y como se describe en el esquema 1 por medio de emplear por ejemplo una reacción Vilsmeier o una combinación de MeOCHCl₂ y TiCl₄. La introducción de R₆ se lleva a cabo de la misma manera que se introduce R₇ en el esquema 1.

Esquema 2



El esquema 3 describe una variante del esquema 1 en el cual se introduce R_4 después de la formación del enlace diariléter. X puede ser por ejemplo nitro, bromuro, o yoduro, el cual puede ser convertido directamente, o por vía, por ejemplo, de un triflato, sal de diazonio, amina, santano, ácido o éster bórico a un grupo R_4 .

Esquema 3



186

AS

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇, y los substituyentes en estos grupos R, tal y como se definió anteriormente, pueden ser modificados después o durante la preparación de los compuestos de fórmula I, por métodos conocidos en el arte, por ejemplo reducción, oxidación y alquilación:

Los compuestos de la invención son antagonistas receptores glucocorticoides o agonistas receptores tiroides, que son preferiblemente selectivos al hígado, y tal que son útiles en el tratamiento de diabetes (solo o en combinación con agentes que estimulan la entrega de insulina tal como las sulfonilureas, que influyen la producción de glucosa en el hígado tal como metformina, que afectan la sensibilidad a la insulina como troglitazona, o que inhiben la absorción de glucosa tal como inhibidores de α -glucosidasa), obesidad, hipercolesterolemia y aterosclerosis por medio de bajar los niveles de LDL en el suero (solo o en combinación con un medicamento que baja el colesterol como un inhibidor de la HMG CoA reductasa).

Los compuestos de la invención pueden ser administrados oralmente o parenteralmente tal como subcutáneamente o intravenosamente, así como aplicación nasal, rectal o sublingual a varias especies de mamíferos conocidas por ser objeto de dichas enfermedades, por ejemplo humanos, gatos, perros y similares, en una cantidad efectiva dentro del rango de dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.2 a

01/07/1

ADUCCION OFICIAL No. **186**
AN PABLO PIEDRAHITA AGUILOA
T. DULCIO: E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

187

46

aproximadamente 50 mg/kg y más preferiblemente aproximadamente 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg (o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 2500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 2000 mg) en un régimen de dosis diarias individuales o 2 a 4 divididas.

La sustancia activa puede ser utilizada en una composición tal como tableta, cápsula, solución o suspensión o en otro tipo de materiales acarreadores como dispositivos transdermales, dispositivos iontoforéticos, supositorios rectales, dispositivos inhalatorios y similares. La composición o vehículo contendrá aproximadamente de 5 a aproximadamente 500 mg por unidad de dosis de un compuesto de fórmula I. Ellos pueden estar compuestos de materia convencional con un vehículo o acarreador fisiológicamente aceptable, excipientes, aglomerantes, preservativos, estabilizadores, sabores, etc. que son aceptados en la práctica farmacéutica.

Los siguientes ejemplos de trabajo representan modalidades preferidas de la presente invención.

Ejemplo 1

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-metilfenil-hidroxi-metil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético.

Bis-(3-isopropil-4-metoxi-fenil)yodo tetrafluoro borato.

188

47

Acido nítrico fumante (24.8 ml, 530mmol) se adicionó por goteo a 62.8 mL de ácido acético anhídrido enfriado en un baño de hielo seco/ CCl_4 . Se añadió yodo (22.6 g, 88.8 mmol) en una porción seguida de la adición por goteo de ácido trifluoroacético (41 mL, 532 mmol). La mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente hasta que el yodo se disolvió y luego se purgó con N_2 para remover los óxidos de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en anhídrido acético (252 ml) y se enfrió en un baño de hielo seco/ CCl_4 . A la solución agitada se añadió por goteo 2-Isopropilanol (80 g, 530 mmol) en anhídrido acético (300 ml) y ácido trifluoroacético (45.2 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar y concentrar a temperatura ambiente de un día para otro. El residuo se retiró en MeOH (300 ml) y se trató con NaHSO_3 acuoso al 10% (300 mL) y NaBF_4 acuoso 2M (2 L). Después de que el precipitado se ha agregado, se añadió éter de petróleo y el sobrenadante se decantó. El precipitado se trituró con éter de petróleo, se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó a temperatura ambiente bajo vacío hasta alcanzar 65 g (71%) de bis-(3-isopropil-4-metoxi-fenil)yodo tetrafluoro borato.

Acido metil éster 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)benzoico.

Al bis-(3-isopropil-4-metoxi-fenil)yodo tetrafluoro borato (13 g, 25.5 mmol) y cobre bronce (2.14 g, 33.7 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0°C se adicionó por goteo una solución de ácido metil éster 3,5-dibromo-4-hidroxi-benzoico (5.3 g, 17.0 mmol) y trietilamina (1.89 g, 18.7 mmol) en CH_2Cl_2 (26 ml). La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad por 4 días y se filtró luego a través de una

189

48

celita. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (98:2, petróleo éter/EtOAc) para dar 5.96 g (76%) **Acido metil éster 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)benzoico.**

Acido metil éster 3,5-Dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(3-metil-benzol)-fenoxi]-fenil)-acético.

Al ácido metil éster 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)benzoico (50 mg, 0.11 mmol) y cloruro de 3-metilbenzol (82 mg, 0.53 mmol) disueltos en CH_2Cl_2 (10mL) bajo nitrógeno se añadió TiCl_4 (0.20 g, 1.06 mmol). La mezcla se agitó por 2 días a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada y se agitó durante 2 horas. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio al 5%, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (98:2, éter de petróleo/EtOAc) para dar 52 mg (83%) del compuesto como un sólido amarillo.

Acido {3,5-Dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(3-metilo-benzoil)-fenoxi]-fenil)-acético.

El ácido metil éster 3,5-Dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(3-metil-benzoil)-fenoxi]-fenil)-acético (25 mg, 0.04 mmol) se disolvió en una mezcla 3:5 de 1M NaOH/MeOH (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro y luego se acidificó con 1 M HCl. Los solventes se evaporaron y la fase acuosa se recuperó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se

190

~~AD~~

secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y el residuo se secó bajo vací para dar 19 mg (80%) del compuesto como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.80 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.24 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.07 (d, 6H).

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-metilfenil-hidroxi-metil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético.

El ácido {3,5-Dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(3-metilo-benzoil)-fenoxi]-fenil}-acético (52 mg, 0.09 mmol) se suspendió en agua (2.5 ml) y se añadió por goteo LiOH (1M) hasta que el compuesto se disolvió. NaBH_4 (11 mg, 0.29 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. Después de 40 horas la solución se acidificó con HCl (2M). El precipitado se disolvió en EtOAc y las dos fases se separaron. La fase acuosa se recuperó con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . La concentración dio el compuesto del título (40 mg, 77%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 3H), 6.0 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3(s, 3H), 1.0 (d, 6H). ESMS: m/z 577(M-1).

Ejemplo 2

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-trifluorofenil)-hidroxi-metil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético.

Preparado como en el ejemplo 1 desde cloruro de 3-trifluorobenzoilo: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.1

19

~~58~~

(s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H). ESMS: m/z 631(M-1).

Ejemplo 3

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-yodofenil)-hidroxi-metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxil}-fenil}-acético.

Preparado como en el ejemplo 1 desde cloruro de 3-yodobenzoilo: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.9 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 4H), 7.1 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H). ESMS: m/z 689 (M-1).

Ejemplo 4

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-fluorofenil)-hidroxi-metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxil}-fenil}-acético.

Preparado como en el ejemplo 1 desde cloruro de 3-fluorobenzoilo: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 3H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 1.0 (d, 6H). ESMS: m/z 581 (M-1).

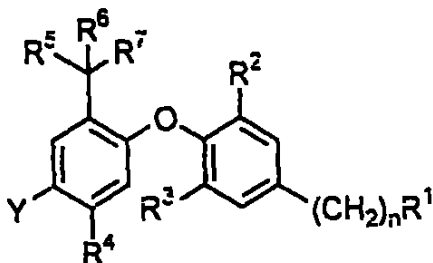
Ejemplo 5

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(2,5-difluorofenil)-hidroxi-metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxil}-fenil}-acético.

Preparado como en el ejemplo 1 desde cloruro de 2,5-fluorobenzoilo: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.53 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.16 (m, 1H), 1.02 (d, 6H). ESMS: m/z 599 (M-1).

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o profármaco del mismo, en el cual:

R₁ es un ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido fosfámico, ácido sulfónico, ácido α-ceto carboxílico, ácido hidroxámico o ésteres o amidas de los mismos, o una parte heteroaromática C₁₋₅, la cual puede estar substituida y está unida a (CH₂)_n por vía del N o del C, o cualquier otro equivalente bioisostérico posible de todos los grupos anteriormente mencionados;

R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆ o haloalquiltio C₁₋₆, por lo menos uno de R₂ y R₃ siendo otro que hidrógeno;

R₄ es halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆ -

~~52~~

cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₈, perfluoroalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, haloalquiloxi C₁₋₈, perfluoroalquiloxi C₁₋₈, hidroxialquiloxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ -alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -acilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ aciloxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -alcoxicarbonilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, haloalquiltio C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -alquiltio C₁₋₈, alquiloxi C₁₋₈ -alquiltio C₁₋₈, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-alquilo C₁₋₈, (R₈)(R₉)N-alquiloxi C₁₋₈, (R₈)(R₉)NCZ-alquilo C₁₋₈, (R₈)(R₉)NCZ-alquiloxi C₁₋₈, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquilo C₁₋₈, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquiloxi C₁₋₈, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₈ -arilo, alquilo C₁₋₈ -heteroarilo, alquenilo C₂₋₈ -arilo, alquenilo C₂₋₈ -heteroarilo, alquinilo C₂₋₈ -arilo, alquinilo C₂₋₈ -heteroarilo, alquiloxi C₁₋₈ -arilo, alquiloxi C₁₋₈ -heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiloxi C₁₋₈ -ariloxi o alquiloxi C₁₋₈ -heteroariloxi, en donde cualquier residuo arilo o heteroarilo en su turno puede estar sustituido en una o más posiciones independientemente de cada uno de los otros por halógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₈ -cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈ -cicloalquilo C₃₋₈, alquinilo C₂₋₈ -cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₈, perfluoroalquilo C₁₋₈, hidroxí, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, haloalquiloxi C₁₋₈, perfluoroalquiloxi C₁₋₈, hidroxialquiloxi C₁₋₈, acilo C₁₋₈, aciloxi C₁₋₈, alcoxicarbonilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ -alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -acilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ aciloxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -alcoxicarbonilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, haloalquiltio C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ -alquiltio C₁₋₈, alquiloxi C₁₋₈ -alquiltio C₁₋₈, alquilosulfonilo C₁₋₈, alquilosulfoniloxi C₁₋₈, alquilosulfonamido C₁₋₈, nitro ciano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-alquilo C₁₋₈, (R₈)(R₉)N-alquiloxi C₁₋₈, (R₈)(R₉)N-alciloxi C₁₋₈, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZ-alquilo C₁₋₈, (R₈)(R₉)NCZ-alquiloxi C₁₋₈,

53

$(R_9)(R_9)NCZ(R_{10})N$, $(R_9)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquilo C_{1-8} $(R_9)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquiloxi C_{1-8} ;

R_9 es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-8} -cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-8} -cicloalquilo C_{3-8} , alquinilo C_{2-8} -cicloalquilo C_{3-8} , acilo C_{1-8} , acilo C_{1-8} -cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-8} , perfluoroalquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} -alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} -acilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} aciloxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} -alcoxicarbonilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} -alquiltio C_{1-8} , $(R_9)(R_9)N$ -alquilo C_{1-8} , $(R_9)(R_9)NCZ$ -alquilo C_{1-8} , $(R_9)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquilo C_{1-8} , arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-8} -arilo, alquilo C_{1-8} -heteroarilo, alquenilo C_{2-8} -arilo, alquenilo C_{2-8} -heteroarilo, alquinilo C_{2-8} -arilo, alquinilo C_{2-8} -heteroarilo o acilo C_{1-8} -arilo, acilo C_{1-8} -heteroarilo, en donde cualquier residuo arilo o heteroarilo en su turno puede estar substituido en una o más posiciones independientemente de cada uno de los otros por halógeno, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-8} -cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-8} -cicloalquilo C_{3-8} , alquinilo C_{2-8} -cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-8} , perfluoroalquilo C_{1-8} , hidroxilquilo C_{1-8} , alcoxilquilo C_{1-8} , cicloalquiloxilquilo C_{3-8} , haloalquiloxilquilo C_{1-8} , perfluoroalquiloxilquilo C_{1-8} , hidroxilalquiloxilquilo C_{1-8} , aciloxilquilo C_{1-8} , alcoxilquilo C_{1-8} -alcoxi C_{1-8} , alcoxilquilo C_{1-8} -alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} -aciloxilquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} -alcoxicarbonilquilo C_{1-8} , alquilquilo C_{1-8} , haloalquilquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} -alquilquilo C_{1-8} , alquiloxilquilo C_{1-8} -alquilquilo C_{1-8} , alquilosulfonilquilo C_{1-8} , alquilosulfoniloxilquilo C_{1-8} , alquilosulfonamido C_{1-8} , nitro cleno, azido, $(R_9)(R_9)N$, $(R_9)(R_9)N$ -alquilo C_{1-8} , $(R_9)(R_9)N$ -alquiloxilquilo C_{1-8} , $(R_9)(R_9)N$ -alciloxilquilo C_{1-8} ,

195

54

$(R_6)(R_6)NCZ$, $(R_6)(R_6)NCZ$ -alquilo C_{1-6} , $(R_6)(R_6)NCZ$ -alquiloxi C_{1-6} ,
 $(R_6)(R_6)NCZ(R_{10})N$, $(R_6)(R_6)NCZ(R_{10})N$ -alquilo C_{1-6} o $(R_6)(R_6)NCZ(R_{10})N$ -
alquiloxi C_{1-6} ;

R_6 y R_7 son iguales o diferentes y son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} ,
alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} ,
alquenilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
perfluoroalquilo C_{1-6} , hidroxí, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} ,
alquiloxi C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquiloxi C_{1-6} , perfluoroalquiloxi C_{1-6} ,
hidroxialquiloxi C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxi
 C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -acilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} aciloxi C_{1-6} , alquilo
 C_{1-6} -alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} ,
alquiloxi C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquilosulfoniloxi C_{1-6} , $(R_6)(R_6)N$, $(R_6)(R_6)N$ -alquiloxi
 C_{1-6} , $(R_6)(R_6)N$ -aciloxi C_{1-6} , $(R_6)(R_6)NCZ$ -alquiloxi C_{1-6} , $(R_6)(R_6)NCZ(R_{10})N$ -
alquiloxi C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi, alquiloxi C_{1-6} -arilo, alquiloxi C_{1-6} -heteroarilo,
aciloxi C_{1-6} -arilo, aciloxi C_{1-6} -heteroarilo, alquiloxi C_{1-6} -ariloxi, alquiloxi C_{1-6} -
heteroariloxi, aciloxi C_{1-6} -ariloxi o aciloxi C_{1-6} -heteroariloxi, en donde cualquier
residuo arilo o heteroarilo en su turno puede estar substituido en una o más
posiciones independientemente de cada uno de los otros por halógeno, alquilo
 C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} ,
alquenilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
perfluoroalquilo C_{1-6} , hidroxí, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi C_{3-6} ,
haloalquiloxi C_{1-6} , perfluoroalquiloxi C_{1-6} , hidroxialquiloxi C_{1-6} , acilo C_{1-6} , aciloxi

01/071
TRADUCCION OFICIAL No. 
JAN PABLO PIEDRAHITA AGUIRERA
TOLU, COLOMBIA E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

55

C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -acilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} aciloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquilosulfonilo C_{1-6} , alquilosulfoniloxi C_{1-6} , alquilosulfonamido C_{1-6} , nitro ciano, azido, $(R_8)(R_9)N$, $(R_8)(R_9)N$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$ -alquiloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$ -alciloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ$, $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquilo C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquiloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$, $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquilo C_{1-6} o $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquiloxi C_{1-6} ; con la condición que si R_8 es hidrógeno, R_7 no es hidrógeno, y si R_8 es hidroxilo, R_7 no es halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alquiloxi C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquiloxi C_{1-6} , perfluoroalquiloxi C_{1-6} , hidroalquiloxi C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquiltio C_{1-6} , alquilosulfoniloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$, $(R_8)(R_9)N$ -alquiloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)N$ -aciloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquiloxi C_{1-6} , $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquiloxi C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi, alquiloxi C_{1-6} -arilo, alquiloxi C_{1-6} -heteroarilo, aciloxi C_{1-6} -arilo, aciloxi C_{1-6} -heteroarilo, alquiloxi C_{1-6} -ariloxi, alquiloxi C_{1-6} -heteroariloxi, aciloxi C_{1-6} -ariloxi o aciloxi C_{1-6} -heteroariloxi, o R_8 y R_7 juntos con el átomo al cual ellos están unidos forman un anillo saturado que tiene de 4 a 7 miembros y opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos, y opcionalmente de 1 a 3 dobles enlaces, en el cual el anillo puede estar substituido por alquilo C_{1-6} u oxo;

R_8 , R_9 y R_{10} son independientes uno del otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} arilo o

193

56

alquilo C₁₋₆ heteroarilo, en donde cualquier residuo arilo heteroarilo en su turno puede estar substituido en una o más posiciones independientemente de cada uno de los otros por halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, hidroxí, hidroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -acilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ aciloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, haloalquilitio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquilitio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquilitio C₁₋₆, alquilosulfonilo C₁₋₆, alquilosulfonilo C₁₋₆, alquilosulfonamido C₁₋₆, nitro ciano, azido, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)N-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)N-alcoxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ, (R₈)(R₉)NCZ-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquilo C₁₋₆ o (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquilo C₁₋₆, o R₈ y R₉ juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene de 4 a 7 miembros del anillo y opcionalmente contiene otro heteroátomo, o doble enlace, en el cual el anillo puede estar substituido por alquilo C₁₋₆ u oxo; o R₈ y R₁₀ ambos con los átomos de nitrógeno a los cuales ellos están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene de 4 a 7 miembros de anillo y opcionalmente contiene otro heteroátomo, o doble enlace, en el cual el anillo puede estar substituido por alquilo C₁₋₆ u oxo;

01/071
 TRADUCCION FICIAL No. 
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUIRRE
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

198

57

Y es hidrógeno, halógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-8} , haloalquiloxi C_{1-8} , perfluoroalquiloxi C_{1-8} , acloxi C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , haloalquiltio C_{1-8} , perfluoroalquiltio C_{1-8} , alquilsulfoniloxi C_{1-8} , azido o $(R_8)(R_9)N$;

Z es O, S, NH, Nalquilo C_{1-8} , NOH o NNH_2 ;

n está entre 0 y 3.

2. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde n es 1.
3. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_1 es ácido carboxílico o 5-tetrazolilo.
4. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_2 y R_3 son, independientes uno del otro, bromo, trifluorometil o isopropil.
5. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_2 y R_3 son bromos.
6. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_2 y R_3 son trifluorometil.
7. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_4 es alquilo C_{1-12} , alquilo C_{1-8} -cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-8} -arilo, alquilo C_{1-8} -heteroarilo o $(R_8)(R_9)NCO$ -alquilo C_{1-8} .
8. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_4 es isopropilo.
9. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_5 es

arilo o heteroarilo.

10. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_6 es hidroxí, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} arilo, alquiloxi C_{1-6} arilo, alquilo C_{1-6} heteroarilo, alquiloxi C_{1-6} heteroarilo, $(R_6)(R_6)NCOalquilo C_{1-6}$, o $(R_6)(R_6)NCOalquiloxi C_{1-6}$.

11. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

12. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde R_8 es hidroxí y R_7 es hidrógeno.

13. El compuesto tal como se define en la reivindicación 1 en donde Y es hidroxí o alcoxi C_{1-6} .

14. El compuesto tal y como se define en la reivindicación 1 el cual es:

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-metilfenil-hidroxi-metil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético,

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-trifluorofenil)-hidroxí-metil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético,

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-yodofenil)-hidroxí-metil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético,

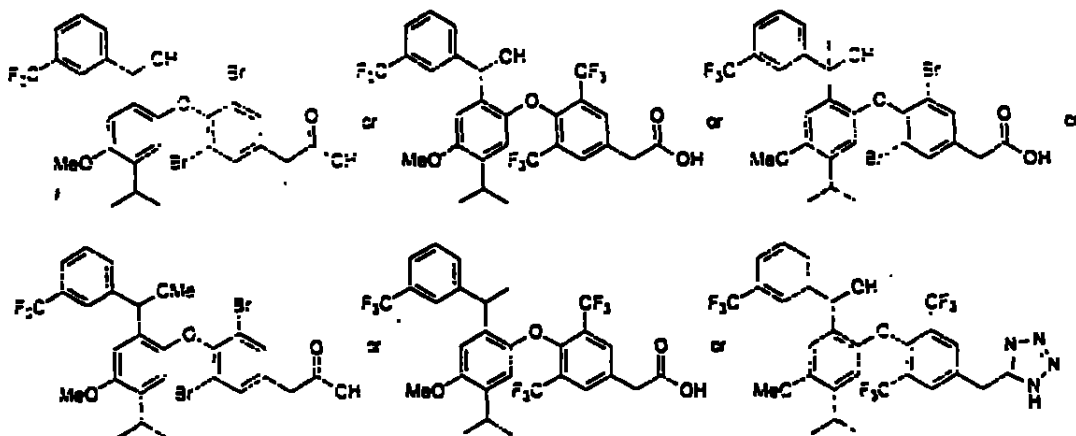
Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(3-fluorofenil)-hidroxí-metil)-5-isopropil-4-metoxi-

fenoxi}-fenil}-acético,

Acido {3,5-Dibromo-4-[2-(2,5-difluorofenil)-hidroxi-metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi}-fenil}-acético,

o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

15. El compuesto tal y como se define en la reivindicación 1 que tiene la estructura:



16. Un método para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad asociada con una disfunción metabólica, o la cual es dependiente de la expresión de un gen regulado receptor de la hormona glucocorticoides, el cual comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal y como se define en la reivindicación 1.

17. El método tal y como se define en la reivindicación 16, en donde la

enfermedad asociada con una disfunción metabólica, o la cual es dependiente de la expresión de un gen regulado receptor de la hormona glucocorticoides, es diabetes, síndrome de Cushing o inflamación.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o desorden, la cual es dependiente de la expresión de un gen regulado, receptor glucocorticoides.

19. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el cual la enfermedad o desorden se selecciona de diabetes Tipo 1 insulino-dependiente, diabetes Tipo 2 noinsulino-dependiente, síndrome de Cushing, inflamación u otro desorden endocrino relacionado con la hormona glucocorticoides.

20. Un método para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad asociada con una disfunción metabólica, o la cual es dependiente de la expresión de un gen regulado receptor de la hormona tiroides, el cual comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal y como se define en la reivindicación 1.

21. El método tal y como se define en la reivindicación 20, en donde la enfermedad asociada con una disfunción metabólica, o la cual es dependiente de la expresión de un gen regulado receptor de la hormona tiroides es diabetes o inflamación.

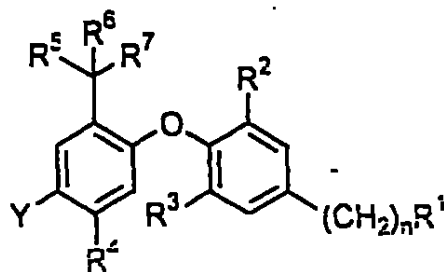
22. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o desorden, la cual es dependiente de la expresión de un gen regulado, receptor tiroides.

23. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en el cual la enfermedad o desorden se selecciona de hipercolesteroemia, obesidad, desordenes de la piel, glaucoma u otro desorden endocrino relacionado con la hormona tiroides.

Compuestos activos en los Receptores Hormonales Glucocorticoides y Tiroides

Resumen de la Invención

Se suministran nuevos ligandos de receptores de glucocorticoides y tiroides, los cuales tienen la fórmula general:



en la cual:

R₁ es un ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido fosfámico, ácido

203
62

sulfónico, ácido α -ceto carboxílico, ácido hidroxámico ésteres o amidas de los mismos, o una parte heteroaromática C₁₋₆;

R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, perfluoroalquiloxi C₁₋₆ o haloalquiltio C₁₋₆, por lo menos uno de R₂ y R₃ siendo otro que hidrógeno;

R₄ es halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, perfluoroalquiloxi C₁₋₆, hidroxialquiloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ -alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -acilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ aciloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ -alquiltio C₁₋₆, (R₈)(R₉)N, (R₈)(R₉)N-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)N-alquiloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ-alquiloxi C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquilo C₁₋₆, (R₈)(R₉)NCZ(R₁₀)N-alquiloxi C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆ -arilo, alquilo C₁₋₆ -heteroarilo, alquenilo C₂₋₆ -arilo, alquenilo C₂₋₆ -heteroarilo, alquinilo C₂₋₆ -arilo, alquinilo C₂₋₆ -heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆ -arilo, alquiloxi C₁₋₆ -heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiloxi C₁₋₆ -ariloxi o alquiloxi C₁₋₆ -heteroariloxi;

R₅ es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, acilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆,

~~63~~

0 1 / 0 7 4
TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUIRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

206
225
64

cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-8} -alcoxi C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} -alcoxi C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , haloalquiltio C_{1-8} , alquiloxi C_{1-8} -alquiltio C_{1-8} , alquilsulfoniloxi C_{1-8} , $(R_8)(R_9)N$, $(R_8)(R_9)N$ -alquiloxi C_{1-8} , $(R_8)(R_9)N$ -alcoxi C_{1-8} , $(R_8)(R_9)NCZ$ -alquiloxi C_{1-8} , $(R_8)(R_9)NCZ(R_{10})N$ -alquiloxi C_{1-8} , ariloxi, heteroariloxi, alquiloxi C_{1-8} -arilo, alquiloxi C_{1-8} -heteroarilo, alcoxi C_{1-8} -arilo, alcoxi C_{1-8} -heteroarilo, alquiloxi C_{1-8} -ariloxi, alquiloxi C_{1-8} -heteroariloxi, alcoxi C_{1-8} -ariloxi o alcoxi C_{1-8} -heteroariloxi, o R_8 y R_7 juntos con el átomo al cual ellos están unidos forman un anillo saturado que tiene de 4 a 7 miembros y opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos, y opcionalmente de 1 a 3 dobles enlaces, en el cual el anillo puede estar substituido por alquilo C_{1-8} u oxo;

R_8 , R_9 y R_{10} son independientes uno del otro, hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-8} cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-8} arilo o alquilo C_{1-8} heteroarilo, o R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene de 4 a 7 miembros del anillo y opcionalmente contiene otro heteroátomo, o doble enlace, en el cual el anillo puede estar substituido por alquilo C_{1-8} u oxo; o R_8 y R_{10} ambos con los átomos de nitrógeno a los cuales ellos están unidos forman un anillo heterocíclico saturado que tiene de 4 a 7 miembros de anillo y opcionalmente contiene otro heteroátomo, o doble enlace, en el cual el anillo puede estar substituido por alquilo C_{1-8} u oxo;

Y es hidrógeno, halógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-8} , haloalquiloxi C_{1-8} , perfluoroalquiloxi C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , haloalquiltio C_{1-8} ,

perfluoroalquilitio C_{1-6} , alquilosulfoniloxi C_{1-6} , azido $(R_9)(R_9)N$;

207
206 65

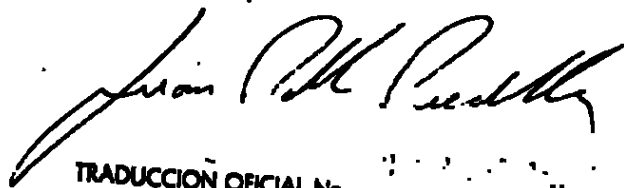
Z es O, S, NH, Alquilo C_{1-6} , NOH o NNH_2 ;

n está entre 0 y 3.

Un método para el tratamiento de enfermedades asociadas con disfunciones metabólicas o las cuales son dependientes de la expresión de un gen receptor glucocorticoides o tiroides (tal como diabetes, hipercolesterolemia, u obesidad).

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, Marzo 6 de 2001.



TRADUCCIÓN OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA