

REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



UD DE
TE DE
CION

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

- 1) Karo Bio Ab ✓
- 2) Abbott Laboratories

Nº de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

- 1) Suecia
- 2) Estados Unidos de América ✓

Departamento o Estado

Ciudad

- 1) Huddinge
- 2) Illinois

Dirección

- 1) Novum, S-141 57 Huddinge, Suecia ✓
- 2) Chad 0377/AP6D-2 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois /
60064-6050, USA

(74) DATOS DEL APODERADO

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Nombre
Dirección

Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santafe de Bogotá, S.A. ✓

DATOS DEL INVENTOR Son (9) Inventores Nacionalidad

(72) Nombre del Inventor (es)

- 1) Theresa Apelqvist - Sueco ✓
- 2) Mikael Gilner - Sueco ✓
- 3) Annika Gustavsson - Sueco ✓
- 4) Lars Hagberg - Sueco ✓
- 5) Eva Koch - Sueco ✓
- 6) Marita Lindberg - Sueco ✓
- 7) Benjamin Peloman - Sueco ✓
- 8) Jinchang Wu - Sueco ✓
- 9) Philip R Kym - Estadoudincse ✓

Identificación

Dirección y Domicilio

- 1) a 8) Novum, S-141 57 Huddinge, Suecia
- 9) Chad 0377/AP6D-2 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6050, USA

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **COMPUESTOS ACTIVOS EN EL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE**

PRIORIDAD REIVINDICADA

Sí ☒

No ☐

(33) GRAN BRETAÑA

(32) DIC. 7. 1999

(31) Nº Solicitud 9928805.2

Fuente Normativa: Convenio de París Art.4º

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A G L K 3' / 192

SOLPA384

LCD/ SRR

~~SECRET~~

CONSIGNACION

C O N C E P T O

SON: DCS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

608000
tarifa año 2000

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 72,723
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2041724	1,266,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

~~23~~ / 4

***** CONSIGNACION *****

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,429
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2000

***** C O N C E P T / T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	234,000.00
		TOTAL :	\$ 234,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

77 5
SECRETARIA Y
Fecha (HJ): 2000-12-07 17:15:15
Jefatura del Distrito de Capital

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,507
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NOBET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2041708	2,586,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRANI	15,400.00
TOTAL :			\$ 15,400.00

SOM: QUINCE MIL CUATROCIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

17
80
6

SISTEMA AUTOMATIZADO Y CONTROL
Radicator : 000176089-2
Fecha (F3): 2000-12-07 17:15:15
Tramite : 007 PATENTES D : RESISTIVO 401 RESISTIVO
Dependencia: 2701 DIVISION DE NUESTROS SERVICIOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,506
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2041708	2,586,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	15,400.00
		TOTAL :	\$ 15,400.00

SON: QUINCE MIL CUATROCIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8
7

SECRETARIA Y SERVICIOS
DIRECCION: CARRANZA 100-1000
FOLIO 000110-6 1717543
FECHA: 04-12-07 17:15:15
COPORTE: EST. DIVISION DE MENOS CREDITOS

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 74,342
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NOBET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	1717543	1,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
20	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
20		FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.

☐

Recibo de la tasa respectiva

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☒

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietario según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para resumen o para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms

☒

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**



FIRMA DEL APODERADO

C.C. 41.854.882

TP N° 20824 CSJ

RESUP384

Se extraen
Folios 9-10-11 - extracto
12 y 13-14
tarsetes G.

Compuestos Activos en el Receptor Glucocorticoide

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con compuestos novedosos que son antagonistas del
5 receptor glucocorticoide selectivo del hígado, con métodos para preparar tales
compuestos y con métodos para usar tales compuestos para la terapia y
regulación del metabolismo, especialmente para disminuir los niveles de glucosa
en la sangre.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un problema mayor con las diabetes Tipo 1 y Tipo 2 es que hay una excesiva e
inapropiada producción de glucosa por el hígado. Esta anormalidad es la causa
primaria de la hiperglicemia en ayuno y se presenta adicionalmente a los
defectos en la regulación de la liberación de insulina y en la sensibilidad
15 periférica a la insulina. Así, agentes que disminuyan la producción de glucosa en
el hígado serían benéficos para tratar las diabetes Tipo 1 y Tipo 2.

El tratamiento intensivo de la hiperglicemia de la diabetes mellitus Tipo 1 ha
demostrado que disminuye marcadamente el desarrollo de complicaciones
oculares, renales y neuropáticas, y hay evidencia de que un tratamiento intensivo
20 también es benéfico para la diabetes Tipo 2. Los datos disponibles también
indican que la mayoría de los pacientes no están recibiendo actualmente
tratamiento ideal y en el estado de la técnica para las diabetes Tipo 1 y Tipo 2.

Esta inconveniencia se presenta a pesar de la disponibilidad de varios diferentes
tipos de preparaciones de insulina para el tratamiento de las diabetes Tipo 1 y
25 Tipo 2, y de un buen número de modalidades adicionales, incluyendo agentes
que estimulan la liberación de insulina (por ejemplo, sulfonilúreas), que influyen
en la producción de glucosa en el hígado (por ejemplo, metformina), que afectan

la sensibilidad a la insulina (por ejemplo, compuestos que interactúan con el PPAR γ tales como la troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y que inciden sobre la absorción de glucosa (por ejemplo, inhibidores de α -glucosidasa tales como la acarbosa). A pesar de la disponibilidad de diferentes agentes oralmente

5 activos que disminuyen los niveles de glucosa en la sangre, muchos pacientes con diabetes Tipo 2 también requieren insulina para controlar sus niveles de azúcar en la sangre. Sobre todo, el uso de insulina en diabetes Tipo 2 excede el necesario para la diabetes Tipo 1, y hay un acuerdo general en que hay necesidad de agentes orales activos adicionales para tratar la diabetes Tipo 2.

- 10 Los glucocorticoides secretados por la glándula adrenal (dominantemente cortisol en seres humanos) fueron denominados así por su capacidad para regular el metabolismo de la glucosa. Estos esteroides estimulan la producción de glucosa en el hígado promoviendo la gluconeogénesis, que es la biosíntesis de la glucosa (esto es, no es glucosa a partir de glicógeno). Así, en insuficiencia de
- 15 glucocorticoides hay una tendencia a la hipoglicemia, con una producción disminuida de glucosa en el hígado. Además, el desarrollo de la enfermedad de Addison en el diabético lleva generalmente a niveles de glucosa disminuidos. Por el contrario, un exceso de glucocorticoides puede provocar una diabetes franca en individuos con diabetes mellitus latente, y generalmente agrava el
- 20 control glicémico en diabéticos establecidos. Se han observado influencias similares en varios modelos animales.

El receptor glucocorticoide (GR) pertenece a un grupo grande de receptores intracelulares que dependen de los ligandos, que regulan la transcripción de genes. La producción incrementada en respuesta a los glucocorticoides es debida

25 a efectos de cierto número de proteínas, las cuales son reguladas por el GR. Importantes entre estas proteínas son varias transaminasas que convierten los aminoácidos en precursores de la glucosa, glucosa-6-fosfatasa y

88 17

11

fosfoenolpiruvato carboxi-quinasa (PEPCK). Aun un modesto incremento de PEPCK como el obtenido en ratones transgénicos, da lugar a hiperglicemia. En ratones con diabetes Tipo 2 y niveles incrementados de corticosterona (el glucocorticoide endógeno de esa especie) hay una expresión incrementada de

5 PEPCK. Esta sobre-expresión de PEPCK puede ser reprimida por tratamiento con el antagonista RU486 con un descenso concomitante en la hiperglicemia.

Las consideraciones arriba delineadas indican que si las acciones de los glucocorticoides endógenos en la producción de glucosa en el hígado pueden ser bloqueados de una manera específica, el control glicémico podría ser mejorado

10 para beneficio de los pacientes diabéticos. Sin embargo, todos los medios para bloquear la acción corticoide han sido generales. Así, la adrenalectomía deja al paciente con franca insuficiencia adrenal y los problemas de la enfermedad de Addison. El bloqueo de la producción de esteroides adrenales, por ejemplo, mediante la metirapona, o de la acción glucocorticoide, por ejemplo con RU486,

15 ordinariamente de duración limitada de su efectividad y cuando es efectiva también se traduce en insuficiencia adrenal generalizada. La hipersecreción compensatoria a largo plazo de ACTH y la liberación incrementada de cortisol que eluden el bloqueo superan generalmente estos tratamientos. En contraste, un antagonista de GR selectivo para el hígado no tendría estos problemas, pero

20 debería aun contrarrestar la producción incrementada de glucosa en el hígado en diabetes mellitus y debería ser útil para el tratamiento de la diabetes Tipo 2.

Un antagonista selectivo para el hígado ofrece un buen número de ventajas. Primero, haría decrecer la producción de glucosa del hígado. Esta acción tendrá un efecto significativo sobre el control glicémico. En efecto, una excesiva

25 producción de glucosa en el hígado puede ser el mayor defecto en la diabetes Tipo 2. En segundo lugar, tal droga mejoraría la sensibilidad a la insulina debido al mejoramiento general en el medio metabólico y la atenuación de los defectos

inducidos por la hiperglicemia en la acción y secreción de la insulina. La demanda disminuida en la secreción de las células β , como resultado de una reducción en la glicemia, retardaría la disfunción progresiva de las células β característica de la diabetes Tipo 2. Otra ventaja del tratamiento con el antagonista GR comparado con el tratamiento con sulfonilúrea o insulina es que el paciente correría un menor riesgo de hipoglicemia.

Esfuerzos previos para bloquear la acción glucocorticoide en diabetes han sido obstaculizados por el hecho de que cualquier compuesto usado bloquearía en general la acción glucocorticoide en todos los tejidos y llevaría a los problemas potenciales de insuficiencia glucocorticoide, tales como la hipertensión, *shock* y finalmente la muerte si el organismo se expone a condiciones de tensión suficientemente fuertes. En contraste, un antagonista GR selectivo del hígado con efectos mínimos por fuera del hígado podría ser usado como terapia de línea frontal para diabetes Tipo 2, o podría ser usado en conjunción con otras terapias existentes.

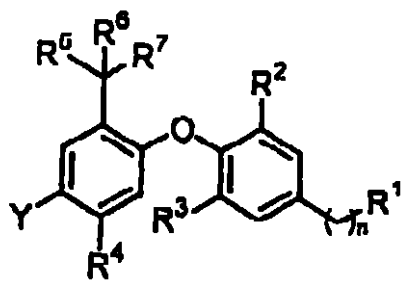
También, los glucocorticoides son conocidos por influir el desarrollo y/o mantenimiento de inflamaciones, enfermedades autoinmunes, rechazo a transplantes, neoplasma, leucemia, linfoma, enfermedad de Cushing, enfermedad adrenal, enfermedad renal, isquemia cerebro-vascular, hipercalcemia, edema cerebral, trombocitopenia, enfermedad inflamatoria intestinal, curación de heridas, infección HIV, enfermedad del sistema nervioso central, tumor de la médula espinal, glaucoma, desórdenes del sueño, depresión, desórdenes de ansiedad, aterosclerosis, hipertensión, osteoporosis, hipertensión ocular, nefrotoxicidad, infarto, endometriosis, desórdenes del embarazo, psicosis, enfermedad de Alzheimer, desórdenes por uso de cocaína, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis, artritis reumatoidea, dermatitis, eczema, osteoartritis, hipoglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y obesidad.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proveen compuestos que son activos en el receptor de hormonas glucocorticoides, y tiene la fórmula general I:

5

10



15' en donde:

R¹ es seleccionado de:

COOH, C(O)NHOH, Código)COOH, SO₃H, P(O)(OH)(OR⁵), y heteroarilo, en donde cualquier residuo heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de C1-6 alquilo, perfluoro C1-6 alquilo, halógeno, ciano, nitro, R⁵O, R⁵S, R⁵S(O)₂ y (R⁹)R¹⁰N;

R² y R³ son independientemente uno de otro seleccionados de:

hidrógeno, halógeno, C1-6 alquilo, hidroxí, C1-6 alcoxi, C-1-6 alquiltio, halo-C1-6-alquilo, perfluoro-C1-6-alquilo, halo-C1-6-alquilo, y halo-C1-6-alquiltio, en tanto uno de entre R² y R³ es diferente de hidrógeno;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente uno de otro seleccionados de:

25

- (i) C1-12 alquilo y perfluoro-C1-6-alquilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de A;
- (ii) C3-8 alquilo, C2-5 alqueno y C2-6 alquino, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de B;

R⁴ y R⁵ son opcional, e independientemente uno de otro, seleccionados de:

- (iii) C3-8-heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de B;
- (iv) arilo y heteroarilo en donde cualquier residuo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente

R⁴ es opcionalmente seleccionado de:

- halógeno, R⁸O, R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)₂, R⁹(R¹⁰)N, R⁸C(Z)N(R¹¹),
 (R⁹(R¹⁰)NCZ)N(R¹¹), R⁸(SO)₂N(R¹¹) y (R⁹(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹);

R⁶ y R⁷ son opcionalmente, e independientemente uno de otro, seleccionados de:

- hidrógeno, halógeno, R⁸O, R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)₂, (R⁹(R¹⁰)N, R⁸C(Z)O, R⁸OC(Z)O, R⁸C(Z)N(R¹¹), R⁸OC(Z)N(R¹¹), R⁸S(O)₂O, (R⁹(R¹⁰)NC(Z)O, (R⁹(R¹⁰)NS(O)₂O, R⁸S(O)₂N(R¹¹), (R⁹(R¹⁰)NS(O)₂ y (R⁹(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹), provisto que R⁸ no es hidrógeno en R⁸OC(Z)O, R⁸S(O)₂O y R⁸S(O)₂N(R¹¹) y que solamente uno de entre R⁶ y R⁷ es hidrógeno, y que si R⁶ es HO, R⁷ es hidrógeno, y que si R⁷ es HO, R⁶ es hidrógeno;

R⁸, R, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente uno de otro seleccionados de:

- (v) hidrógeno,
- (vi) C1-12 alquilo y perfluoro-C1-6 -alquilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente uno de otro por un grupo seleccionado de A;

(vii) C3-8 cicloalquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo y C3-8 heteroalquilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente uno de otro por un grupo seleccionado de B;

5 (viii) arilo y heteroarilo, en donde cualquier residuo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de C;

o en donde cualquier par de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo o átomos al cual están enlazados forman un anillo que tiene de 3-7 miembros, anillo que
10 opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos, ó 1-3 dobles enlaces, y que opcionalmente está sustituido por un grupo seleccionado de B;

A es seleccionado de:

halógeno, perfluoro-C1-6 alquilo, C3-8 cicloalquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo, arilo, C3-8-heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, nitro, azido, Z,
15 R⁸O, R⁸C(Z), R⁸C(Z)O, R⁸OC(Z), R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)₂, R⁸S(O)₂O, R⁸OS(O)₂, (R⁹)(R¹⁰)N, (R⁹)(R¹⁰)NC(Z), (R⁹)(R¹⁰)NC(Z)O, R⁸C(Z)N(R¹¹), R⁸OC(Z)N(R¹¹), (R⁹)(R¹⁰)NC(Z)N(R¹¹), (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂, R⁸S(O)₂N(R¹¹), (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹) y R⁸SC(Z)N(R¹¹), en donde cualquier residuo perfluoroC-16-alquilo, C3-8 cicloalquilo, C2-6-alquenilo, C2-6-alquinilo y C3-8 heterocicloalquilo está
20 opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente uno de otro por un grupo seleccionado de B, y también en donde cualquier residuo heteroarilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de C;

B está definido como:

25 A ó un C1-6 alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de D, provisto que si B está directamente enlazado a un enlace doble o triple, o a un carbono

23 22
16

directamente enlazado a un heteroátomo, B no es HO, HS, RHN, $(R^9)(R^{10})NC(Z)NH$, $(R^9)(R^{10})NS(O)_2NH$, ó $R^8S(O)_2NH$ y también provisto que si B está directamente enlazado a un enlace doble o triple, B no es Z; se está definido como:

5 A, o un C1-6 alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de D, provisto que C no es Z;

D es seleccionado de:

10 halógeno, ciano, nitro, azido, Z, R^8O , $R^8C(Z)$, $R^8C(Z)O$, $R^8OC(Z)$, R^8S , $R^8S(O)$, $R^8S(O)_2$, $R^8S(O)_2$, $R^8OS(O)_2$, $(R^9)(R^{10})N$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)N(R^{11})$, $(R^9)(R^{10})NS(O)_2$, $R^8S(O)_2N(R^{11})$ y $(R^9)(R^{10})NS(O)_2N(R^{11})$;

Y es seleccionado de:

15 hidrógeno, halógeno, hidróxido, C1-6 alcoxi, halo-C1-6-alquiloxi, perfluoro-C1-6-alquiloxi, C1-6-aciloxi, C1-6-alquiltio, halo-C1-6-alquiltio, perfluoro-C1-6-alquiltio, C1-6alquilsulfoniloxi, azido y $(R^9)(R^{10})N$;

Z es un sustituyente conectado por un doble enlace, y se selecciona de:

$O=$, $S=$, $R^8N=$, $(R^9)(R^{10})N.N$ -dimetilformamida=, $R^8ON=$, $(R^9)(R^{10})NS(O)_2=$, $NCN=$, $O_2NCH=$, y $(R^9)(R^{10})C=$;

20 n es 0, 1, 2 ó 3;

o sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o prodrogas de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 La presente invención se relaciona con compuestos útiles como moduladores de receptores glucocorticoides, y tienen la fórmula general I descrita anteriormente.

94-23
17

Una modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R^1 es COOH o heteroarilo, preferiblemente COOH.

5 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R^2 y R^3 son, independientemente uno de otro, halógeno o C1-6 alquilo, preferiblemente ambos, R^2 y R^3 son halógeno.

En un aspecto particularmente preferido R^2 y R^3 son bromo.

10 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R^4 es C1-12 alquilo, C3-8 cicloalquilo, C2-5 alquenoilo, C2-6 alquinoilo, C3-8-heterocicloalquilo, halógeno, $(R^9)(R^{10})N$ ó $R^8C(Z)N(R^{11})$. Preferiblemente, R^4 es C1-12 alquilo, halógeno, $(R^9)(R^{10})N$, ó $R^8C(Z)N(R^{11})$. Más preferiblemente, R^4 es C1-12 alquilo y más preferiblemente R^4 es isopropilo.

15 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R^5 es C1-12 alquilo, C3-8 cicloalquilo, C3-8-heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente en donde R^5 es C1-6 alquilo, C3-8-cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

En un aspecto particularmente preferido R^6 es arilo o heteroarilo.

20 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R^6 es C1-12 alquilo, C3-8 cicloalquilo, R^8O , $R^8C(Z)$, $R^8C(Z)O$, $R^8OC(Z)$, R^8S , $R^8S(O)$, $R^8S(O)_2$, $R^8S(O)_2$, $R^8OS(O)_2$, $(R^9)(R^{10})N$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)N(R^{11})$, $(R^9)(R^{10})NS(O)_2$, $R^8S(O)_2N(R^{11})$ y $(R^9)(R^{10})NS(O)_2N(R^{11})$.

25 Preferiblemente R^6 es C1-6 alquilo, R^8O , R^8S , $(R^9)(R^{10})N$, $R^8C(Z)O$, $R^8C(Z)N(R^{11})$ ó $R^8S(O)_2N(R^{11})$.

En un aspecto particularmente preferido R^6 es R^8O , $(R^9)(R^{10})N$, $R^8C(O)O$, $R^8C(O)NH$, ó $R^8S(O)2NH$.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R^7 es hidrógeno, C1-6 alquilo, C2-6 alquenilo ó C2-6 alquinilo. Preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R^5 es R^8O , $(R^9)(R^{10})N$, $R^8C(O)O$, $R^8C(O)NH$, ó $R^8S(O)2NH$ y R^7 es hidrógeno.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en donde R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son, independientemente uno de cada otro, hidrógeno o C1-6 alquilo, ó R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado que tiene 5-6 miembros del anillo y el cual contiene 1 heteroátomo, y el cual esteroideal opcionalmente sustituido por C1-6 alquilo.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en donde Y es hidróxido o C1-6 alcoxi. Preferiblemente Y es C1-6 alcoxi.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en donde n es 1 ó 2. Preferiblemente, n es 1.

Una modalidad preferida de la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en donde R^1 es $COOH$ o heteroarilo; R^2 y R^3 es independientemente uno de otro halógeno; R^4 es C1-12 alquilo, halógeno, $(R^9)(R^{10})N$ ó $R^8C(Z)N(R^{11})$; R^5 es C1-6 alquilo, C3-8 cicloalquilo, arilo o heteroarilo; R^6 es C1-6 alquilo, R^8O , R^8S , $(R^9)(R^{10})N$, $R^8C(Z)O$, $R^8C(Z)N(R^{11})$ ó $R^8S(O)2N(R^{11})$; R^7 es hidrógeno; R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son independientemente uno de otro hidrógeno ó C1-6 alquilo, o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo que tiene de

5-6 miembros del anillo y el cual opcionalmente contiene 1 heteroátomo, y el cual está opcionalmente sustituido por C1-6 alquilo; Y es hidróxido ó C1-6 alcoxi; y n es 1 ó 2.

Otra modalidad más preferiblemente de la presente invención, se relaciona con compuestos de acuerdo a la fórmula general I, en donde R¹ es COOH; R² y R³ son, independientemente uno de otro, halógeno; R⁴ es C1-12 alquilo; R⁵ es arilo o heteroarilo; R⁶ es R⁸O, R⁸S, (R⁹)(R¹⁰)N, R⁸C(O)O, R⁸C(O)NH ó R⁸S(O)2NH; R⁷ es hidrógeno; R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente uno de otro hidrógeno o C1-6 alquilo, ó R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo que tiene 5-6 miembros del anillo el cual opcionalmente contiene 1 heteroátomo y que está opcionalmente sustituido por C1-6 alquilo; Y es C-16 alcoxi; y n es 1.

Compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a, los siguientes:

15 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-hidroxietil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E1);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-(3-indolil)etil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E2);

20 Ácido 4-[2-(2-ciclopentil-1-hidroxietil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)]3,5-dibromo fenilacético (E3);

Ácido 3,5-dibromo-4-[[2-(hidroxi(fenil)metil)]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E4);

Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-[(2-{metilsulfonil)etoxi (fenil)metil]-fenoxi] fenilacético (E5);

25 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E6);

98 26
20

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[(2,4-difluorofenoxi)(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E7);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[2-butilamino(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E8);

5 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E9);

Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(metoxi(3-metilfenil)metil)fenoxi} fenilacético (E10);

10 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[isopropoxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E11);

Ácido 4-[2-[ciclohexiloxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E12);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[4-fluorofenoxi)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E13);

15 Ácido 3,5-dibromo-4-(5-isopropil-4-metoxi-2-[(4metoxifenoxi)(3-metilfenil)metil]fenoxi} fenilacético (E14);

Ácido 3,5-dibromo-4-(5-isopropil-4-metoxi-2-[(3-metilfenil)4-nitrofenoxi)metil]fenoxi} fenilacético (E15);

20 Ácido 3,5-dibromo-4[2-[(4-aminofenoxi)(3-metilfenil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E16);

Ácido 3,5-dibromo-4[2-[(4-hidroxibezoloxi)(3-metilfenil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E17);

Ácido 4-[2-[cloro(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E18);

25 Ácido 4-[2-[amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E19);

93
27
21

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[isopropilamino](3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E20);

Ácido 4-{2-ciclopropilamino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E21);

5 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-pirrolidino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E22);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-piperidino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E23);

10 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-metoxi-1-etil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E24);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-N.N-dietilamino-1-etil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E25);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-metil-fenil)(2-[1-piperidino]-1-etil)amino-metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E26);

15 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-piperazino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E27);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[4-metoxibencilamino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E28);

20 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[3-carboxifenil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E29);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(N-[4-hidroxibenzoil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E30);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(N-[4-metilbencenosulfonil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E31);

25 Ácido 4-{2-[benciltio(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E32);

99 28
22

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-furilmetiltio)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E33);

Ácido 4-{2-[carboximetiltio(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E34);

5 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-metilfenil)feniltio)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E35);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hiroxi(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E36);

10 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[1-isopropoxi-1-(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E37);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-isopropilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E38);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-fluorofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E39);

15 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(3-yodofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E40);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(3-trifluorofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E41);

20 Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-[metoxi-(3-trifluorofenil)metil]-fenoxi} fenilacético (E42);

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-trifluorofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E43);

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(3-dimetilaminofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E44);

25 Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(3,5-dimetilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E45);

~~100~~ 20
23

Ácido 4-{2-[ciclohexiloxi(3,5-dimetilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-
3,5-dibromo fenilacético (E46);

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[3,5-difluorofenil]hidroximetil}-5-isopropil-4-
metoxifenoxi}- fenilacético (E47);

5 Ácido 4-{2-(3-cloro-2-fluorofenil)hidroximetil}-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-
3,5-dibromo fenilacético (E48);

Ácido 4-{2(3-cloro-2-fluorofenil)metoximetil}-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-
dibromo fenilacético (E49);

10 Ácido 3,5-dibromo-4-{2-(4-fluoro-3-metilfenil)hidroximetil}-5-isopropil-4-
metoxifenoxi}- fenilacético (E50);

Ácido 4-{2-ciclopentenil)-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi}-3,5-
dibromo fenilacético (E51);

Ácido 4-{2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-yodo-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo
fenilacético (E52);

15 Ácido 4-{5-acetamido-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi}-3,5-
dibromo fenilacético (E53);

Ácido 4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxi-5-(3-metilbenzamido)fenoxi}-
3,5-dibromo fenilacético (E54);

20 Ácido 3,5-dibromo-4-{4-hidroxi-2-[hidroxi-3-metilfenil)metil]-5-
isopropilfenoxi}- fenilacético (E55);

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-isobutiloxi-5-
isopropilfenoxi}- fenilacético (E56);

Ácido 3,5-dibromo-4-{4-[2-fluoroetoxi]-2-[hidroxi-(3-metilfenil)metil]-5-
isopropilfenoxi}- fenilacético (E57);

25 Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi}-
fenilpropionico (E58);

o sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o prodrogas de los mismos.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos de la presente invención junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se relaciona con procesos para preparar las composiciones farmacéuticas de las presente invención.

Otra modalidad e la invención es un método para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad asociada con una disfunción metabólica administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas aquí descritas.

Otra modalidad de la invención es un método para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad, la cual depende de la expresión de un gen regulado por un receptor glucocorticoide, administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas aquí descritas.

Las enfermedades referidas comprenden, pero no se limitan a diabetes Tipo 1 dependiente de la insulina, diabetes Tipo 2 no dependiente de la insulina, síndrome de Cushing, inflamación, enfermedades autoinmunes, rechazo a transplantes, neoplasma, leucemia, linfoma, enfermedad de Cushing, enfermedad adrenal, enfermedad renal, isquemia cerebro-vascular, hipercalcemia, edema cerebral, trombocitopenia, enfermedad inflamatoria intestinal, curación de heridas, infección HIV, enfermedad del sistema nervioso central, tumor de la médula espinal, glaucoma, desórdenes del sueño, depresión, desórdenes de ansiedad, aterosclerosis, hipertensión, osteoporosis, hipertensión ocular, nefrotoxicidad, infarto, endometriosis, desórdenes del embarazo, psicosis, enfermedad de Alzheimer, desórdenes

102 25

por uso de cocaína, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis, artritis reumatoidea, dermatitis, eczema, osteoartritis, hipoglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y obesidad.

5 Otra modalidad de la invención es un método para dividir el efecto modulador de un receptor glucocorticoide en un mamífero que así lo requiera, comprendiendo administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas aquí descritas.

10 Un aspecto de esta modalidad es el método en donde el efecto modulador del receptor glucocorticoide es un efecto antagonizante.

Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor glucocorticoide que son preferiblemente selectivos para el hígado, y como tales pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes (solos o en combinación con agentes que estimulen la liberación de insulina tales como las sulfonilúreas, que influyen la producción de glucosa en el hígado tales como la metformina, que afectan la sensibilidad a la insulina tales como la troglitazona, o que inhiban la absorción de glucosa tales como los inhibidores de α -glucosidasa).

Los compuestos de la presente invención en forma marcada, esto es, marcados isotópicamente, pueden utilizarse como agentes de diagnóstico.

20 Un Ejemplo adicional de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos antes descritos en la manufactura o preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de una enfermedad asociada con una disfunción de metabolismo, o una enfermedad que es dependiente de la expresión de un gen regulado por el receptor glucocorticoide, en un mamífero que así lo requiera. Un ejemplo aun adicional de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos antes descritos en la manufactura o preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o prevención

4

de la diabetes Tipo 1 dependiente de la insulina, diabetes 2 no dependiente de la insulina, síndrome de Cushing, inflamación, enfermedades autoinmunes, rechazo a transplantes, neoplasma, leucemia, linfoma, enfermedad de Cushing, enfermedad adrenal, enfermedad renal, isquemia cerebro-vascular, hipercalcemia, edema cerebral, trombocitopenia, enfermedad inflamatoria intestinal, curación de heridas, infección HIV, enfermedad del sistema nervioso central, tumor de la médula espinal, glaucoma, desórdenes del sueño, depresión, desórdenes de ansiedad, aterosclerosis, hipertensión, osteoporosis, hipertensión ocular, nefrotoxicidad, infarto, endometriosis, desórdenes del embarazo, psicosis, enfermedad de Alzheimer, desórdenes por uso de cocaína, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis, artritis reumatoidea, dermatitis, eczema, osteoartritis, hipoglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y obesidad.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en formas de dosificación oral tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación periódica), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. De la misma forma, también pueden administrarse en forma intravenosa, bolo o infusión), intraperitoneal, tópica por ejemplo, gotas para los ojos), subcutánea, intramuscular o transdérmica (por ejemplo, parches), todos con el uso de formas bien conocidas para aquellos con práctica ordinaria en la técnica farmacéutica.

El régimen de dosificación utilizando los compuestos de la presente invención se selecciona con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición que se trate; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo que se emplee. Un

~~108~~ 33
27

médico, veterinario o fisiólogo ordinariamente versado puede fácilmente determinar y prescribir la cantidad efectiva de la droga requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0.01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0.01 mg por kg de peso corporal por día hasta 10 mg/kg/día, y más preferiblemente 0.1 a 5.0 mg/kg/día. Para administración oral, las composiciones son preferiblemente provistas en tabletas que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente que se trate. Un medicamento típicamente contiene desde aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Intravenosamente, las dosis más preferidas variarán entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una rata de infusión constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una dosis sencilla diaria, o la dosis diaria total puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces a día. Además, los compuestos preferidos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales apropiados, o a través de rutas transdérmicas, usando aquellas formas de parche transdérmico para la piel o con dispositivos iontoforéticos bien conocidos para aquellos de conocimiento ordinario en la técnica. Para ser administrada en una forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de

10A 3A 28

la dosificación será, desde luego, continua en vez de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

En los métodos de la presente invención, los compuestos aquí descritos en detalle pueden formar un ingrediente activo, y son administrados típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o transportadores farmacéuticos apropiados (colectivamente denominados como materiales "transportadores") apropiadamente seleccionados con respecto a la forma pretendida de administración, esto es, tabletas, cápsulas, elíxires, jarabes y similares orales, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente activo de la droga puede combinarse con un transportador farmacéuticamente oral, no tóxico, inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes orales de la droga pueden combinarse con cualquier transportador oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla agentes enlazantes, lubricantes, desintegrantes y colorantes. Enlazantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen sin limitación almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

105
35
29

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en la forma de sistemas de liberación por liposoma, tales como pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas puede formarse, por ejemplo, partir de fosfolípidos, colesterol, estarilamina o fosfatidilcolinas.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos conforme son usados a lo largo de esta especificación, a menos que sean limitados en instancias específicas.

El término "antagonista GR" como se usa aquí pretende cubrir cualquier estructura que se enlace a un receptor glucocorticoide, o un complejo del cual forma parte un receptor glucocorticoide, y actúa como antagonista o como antagonista parcial.

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

El término "heteroátomo" y "hetero", como se usa aquí, se refiere a nitrógeno, oxígeno, azufre, y en anillos heterocíclicos, también selenio.

El término C1-6 alquilo, como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos C1-6 alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

El término C1-12 alquilo, como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo C1-12 incluyen, pero no están restringidos a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, isooctilo, nonilo, decilo, isodecilo, undecilo y dodecilo.

- El término C3-8 cicloalquilo, como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo mono o bicclico, que puede contener una o más instauraciones (dobles y/o triples enlaces). Ejemplos de grupos cicloalquilo C3-8 incluyen, pero no están restringidos a, ciclopropilo,,
5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclooctinilo, bicicloheptilo, biciclooctilo y biciclooctenilo. También se entiende que un carbono sencillo del C3-8 cicloalquilo puede ser común a otro C3-8 cicloalquilo o C3-8 heterocicloalquilo, formando un llamado espiro-compuesto.
- 10 EL término C1-6 alcoxi como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alcoxi que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos C1-6 alcoxi incluyen, pero no están restringidos a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi e isohexiloxi.
- 15 El término C2-6 alquenilo, como se usa aquí o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquenilo que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos C2-6 alquenilo incluyen, pero no están restringidos a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, propadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.
- 20 El término C2-6 alquinilo, como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquinilo que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos C2-6 alquinilo incluyem, pero o están restringidos a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 3-hexinilo y 5-hexinilo.
- 25 El término C3-8 heterocicloalquilo, según se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo mono o bicclico que contiene uno o más heteroátomos, y que puede contener una o más instauraciones (dobles

y/o triples enlaces). Ejemplos de grupos C3-8 heterocicloalquilo incluyen, pero no están restringidos a aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrolina, piperidina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, pirazolidina, imidazolidina, imidazolina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, oxirano, oxetano, 5 tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, tirano, tietano, tiolano, 1,3-ditiolano, 1,4-ditiano, 1,3,5-tritiano, quinuclidina y tropano. También se entiende que un carbono o nitrógeno sencillo del C3-8 heterocicloalquilo puede ser común a otro grupo C3-8 cicloalquilo o C3-8 heterocicloalquilo, formando un llamado espiro- 10 compuesto.

Los grupos halo C1-6 alquilo pueden ser lineales o ramificados y tener uno, dos o tres halógenos. Ejemplos de los grupos haloC1-6 alquilo incluyen, pero no están restringidos a, fluorometilo, difluorometilo, clorofluorometilo, 15 diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2,3-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, 1-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 6,6,6-trifluorohexilo y 6-clorohexilo.

Los grupos hidroxí C1-6 alquilo pueden ser lineales o ramificados y tener uno o dos grupos hidroxí, con la salvedad de que cuando dos grupos hidroxí 20 están presentes, no están ambos unidos al mismo átomo de carbono. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluye, pero no están restringidos a, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo y 2,3-hidroxipropilo.

25 El término perfluoroC1-6 alquilo, como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo C1-6 en el cual todos los hidrógenos están reemplazados por flúor. Ejemplos de grupos perfluoro C1-6 alquilo incluyen,

pero no están restringidos a, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y heptafluoroisopropilo.

El término perfluoro C1-6 alcoxi, como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo C1-6 alcoxi en el cual todos los hidrógenos están reemplazados por flúor. Ejemplos de grupos perfluoro C1-6 alcoxi incluyen, pero no están restringidos a, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropoxi y heptafluoroisopropoxi.

El término arilo pretende incluir sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen átomos de carbono en los anillos, en los cuales al menos un anillo es aromático. Ejemplos de tales sistemas de anillos son benceno, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indano e indeno.

El término heteroarilo se refiere a un sistema de anillos mono, bi o tricíclico que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, en el cual al menos un anillo es aromático, y en el cual uno o más átomos en el anillo son diferentes a carbono, tales como nitrógeno, azufre, oxígeno y selenio. Ejemplos de tales anillos heteroarilo incluyen, pero no están restringidos a, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, tetrazol, piridina, indol, isoindol, indolina, isoindolina, quinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, isoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, quinolizina, carbazol, acridina, benzofurano, isobenzofurano, cromano, isocromano, benzotiofeno, piridazina, pirimidina, pirazina, indazol, benzimidazol, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, 1,5-naftiridina, 1,8-naftiridina, fenazina, benzoxazol, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, benzotiazol, fenotiazina, 1,3-benzodioxol, benzodioxano, 2,1,3-benzoxadiazol, 2,1,3-benzotiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, purina y pteridina.

El sistema de anillo puede estar enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o de nitrógeno del mismo.

Los compuestos de la fórmula I en la invención pueden contener al menos un centro quiral y pueden por tanto existir como isómeros ópticos. La invención por tanto comprende mezclas racémicas (rac) ópticamente inactivas así como enantiómeros individuales ópticamente puros. Los compuestos en la invención también pueden contener más de un centro quiral y por tanto pueden existir compuesto diastereómeros. La invención por tanto comprende distereómeros individuales así como cualquier mezcla de diastereómeros.

El compuesto de la fórmula I en la invención puede contener isómeros geométricos y puede por tanto existir como isómeros E (entgegen) o Z (zusammen). La invención por tanto comprende isómeros individuales E ó Z y cualquier mezcla de los isómeros E y Z.

El compuesto de la fórmula I en la invención puede existir en formas tautoméricas y la invención comprende por tanto las formas tautoméricas individuales así como cualquier mezcla de las mismas.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes como sales, en particular sale farmacéuticamente aceptables de los mismos. Si los compuestos de la fórmula I tiene, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición ácida. Estas se forma, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o una ácido hidrohálico, con ácidos orgánicos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que son sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos saturados o insaturados dicarboxílicos, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maléico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidrocarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico,

glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos C1-6 alquil o aril sulfónicos que son sustituidos o no sustituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo, ácido metano- o p-toluenosulfónico. También pueden formarse las correspondientes sales de adición ácidas teniendo, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los compuestos de la fórmula I que tiene al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales con bases apropiadas son, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales con metales alcalinos o con metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una alquilamina mono-, di- o tri-inferior, por ejemplo, etil, tert-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Las sales internas correspondientes pueden formarse adicionalmente. Sales que son inapropiadas para usos farmacéuticos, pero que pueden emplearse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos I libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, también están incluidas.

20 Sales preferidas de los compuestos de la fórmula I que incluyen un grupo básico incluyen monoclorhidrato, hidrogenosulfato, tartrato, fumarato o maleato.

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

25 También se incluyen dentro del alcance de la invención los polimorfos, hidratos y solvatos de los compuestos de la invención en cuestión.

La presente invención incluye dentro de su alcance prodrogas de los compuestos de esta invención. En general, tales prodrogas serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que sean fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos de

 5 tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de las diferentes condiciones descritas con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no estar específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto descrito *in vivo* después de la administración al paciente. Se describen procedimientos

 10 convencionales para la selección y preparación de derivados de prodrogas apropiados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" ed. H. Bongaard, Elsevier, 1985, que se incorpora aquí e su totalidad como referencia.

La presente invención incluye dentro de su alcance metabolitos de compuestos de la fórmula I. Los metabolitos de los compuestos incluyen

 15 especies activas producidas por introducción de compuestos de esta invención en el medio biológico.

La presente invención incluye dentro de su alcance compuestos de la fórmula I en forma marcada isotópicamente.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse mediante el proceso

 20 ejemplificado descrito en el siguiente esquema de reacción. Ejemplos de reactivos y procedimientos para estas reacciones aparecen a continuación y en el Ejemplo de trabajo.

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden prepararse usando la

 secuencia de etapas delineada en el Esquema 1 descrito más abajo. Los

 25 grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ en el Esquema 1 son como se define en la fórmula I. Los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ pueden ser modificados una o varias veces, después o durante la preparación

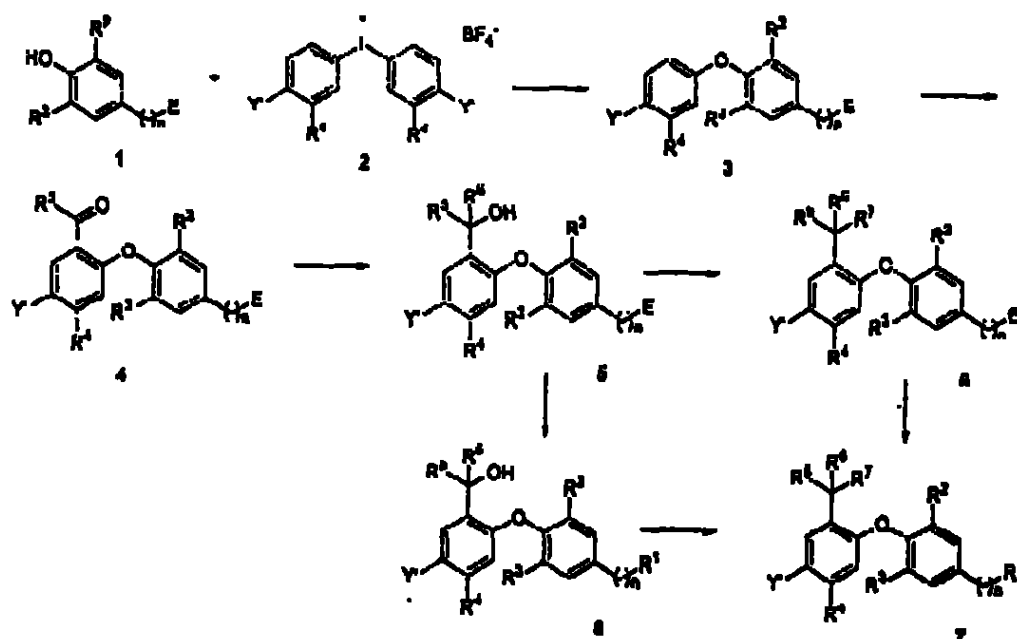
- de los compuestos de la fórmula I mediante métodos conocidos en la técnica. Ejemplos de tales métodos incluyen, pero no están restringidos a, sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, hidrólisis, esterificaciones y eterificaciones. Y' es Y, o un grupo que puede ser
- 5 transformado en Y en una o varias etapas sintéticas, después o durante la preparación de los compuestos de la fórmula I, por métodos conocidos para una persona versada en la técnica. Ejemplos de tales transformaciones incluyen, pero no se restringen a, desmetilación de metil éteres, alquilaciones, sililaciones o acilaciones de un grupo hidroxil, hidrólisis de ésteres,
- 10 carbamatos, o silil éteres o alcoxilaciones o aminaciones catalizadas por metales de transición de triflatos, cloruros, bromuros, yoduros o ácidos o ésteres borónicos. E es R¹, o un grupo que puede transformarse en R¹ en una o varias etapas sintéticas después o durante la preparación de los compuestos de la fórmula I, por métodos conocidos por una persona versada en la
- 15 técnica. Ejemplos de tales transformaciones incluyen, pero no están restringidos a, sustituciones nucleofílicas de un grupo alquilo activadas por un halógeno o por un éster de ácido sulfónico, hidrólisis de un éster o un nitrilo para dar un ácido carboxílico, o la transformación de un nitrilo en una amida o en un tetrazol.
- 20 El Esquema 1 describe una ruta sintética que comienza con una reacción de acoplamiento entre una sal de yodonio apropiadamente sustituida 2 y un fenol apropiadamente sustituido 1 para dar el diarileter 3. El acoplamiento es catalizado preferiblemente por metales, preferiblemente Cu, Ni, Pd o sales, complejos, óxidos o hidróxidos apropiados de los mismos. Bases apropiadas
- 25 de los mismos, pero no están restringidas a, trietilamina, piridina, K₂CO₃ y Cs₂CO₃. Alternativas a esta formación incluyen, pero no están restringidas a, acoplamientos catalizados por metales de transición de fenoles con haluros

de arilo o ácidos arilborónicos, u otras reacciones conocidas por una persona versada en la técnica. En la siguiente etapa el diarileter 3 es convertido en la cetona 4 introduciendo R^5CO , esto es, por una reacción de Friedel-Crafts del diarileter 3 con un haluro de acilo apropiado, anhídrido de ácido carboxílico o cetona. La reacción es llevada a cabo preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted. Ácidos apropiados incluyen, pero no están restringidos a, H_2SO_4 , ácido fosfórico, CF_3SO_3H , $TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $BF_3.OEt_2$ y similares. El compuesto 5 se forma introduciendo un grupo R^6 en la cetona 4 por una reacción con un nucleófilo, esto es, un reactivo de Grignard, un organocerio o un organolitio, o en caso de que R^6 sea hidrógeno, por un agente reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, o hidruro de diisobutilaluminio. El grupo hidróxido del alcohol 5 puede ser convertido entonces en una o varias etapas sintéticas en el grupo R^7 del compuesto 6. Ejemplos de tales conversiones incluyen, pero no están restringidas a, alquilaciones, acilaciones, halogenaciones, y reacciones con alcoholes o fenoles en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted. Ácidos apropiados incluyen, pero no están restringidos a, H_2SO_4 , ácido fosfórico, CF_3SO_3H , $TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $BF_3.OEt_2$, $SnCl_2.H_2O$, ácido p-tolueno sulfónico y similares. Si E no es R^1 en el compuesto 6, E en el compuesto 6 se transforma en R^1 en el compuesto 7. Tales transformaciones pueden llevarse a cabo en una o varias etapas sintéticas e incluyen, pero no se restringen a, sustituciones nucleofílicas (por ejemplo, por cianuros) de un grupo alquilo activado por un halógeno o un éster de ácido sulfónico (por ejemplo, por mesilato, tosilato o triflato), hidrólisis de un éster o un nitrilo para dar un ácido carboxílico, o la transformación de un nitrilo en un tetrazol. Alternativamente, el alcohol 5 puede ser transformado en el compuesto 8, usando el mismo método descrito antes para la transformación del

compuesto 6 en el compuesto 7. EL compuesto 8 puede entonces ser convertido en 7 usando el mismo método antes descrito para la transformación del alcohol 5 en el compuesto 6. Si $Y'=Y$, el compuesto 7 es igual a los compuestos de la fórmula I de la presente invención, si no, Y' es convertido en Y como se describió previamente.

Los versados en la técnica entenderán fácilmente que variaciones conocidas de los procesos aquí descritos y de las condiciones experimentales, tales como solventes, temperaturas y tiempos del siguiente procedimiento preparativo, podrán usarse para preparar compuestos de la fórmula I de la presente invención.

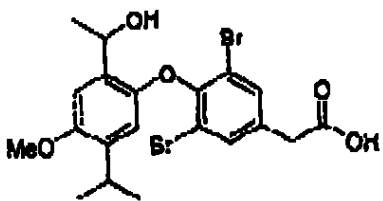
El siguiente ejemplo presenta una modalidad preferida pero ni limitante de la presente invención.



115
45
39

Ejemplo 1. Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-hidroxietil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]
fenilacético (E1).

5



10

Etapas 1

Bis(isopropil-4-metoxifenil)yodonio tetrafluoroborato.

15 Ácido nítrico fumante (22.3 ml, 477 mmoles), se añadió gota a gota 30.8 ml de anhídrido acético enfriado en un baño de hielo seco/CCl4. Se añadió yodo (10.3 g, 40.6 mmoles) en una porción seguido por adición gota a gota de ácido trifluoroacético (37.9 ml, 492 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el yodo se disolvió y luego se purgó con N2 para remover

20 óxidos de nitrógeno. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en anhídrido acético (115 ml) y se enfrió en un baño de hielo seco/CCl4. Se añadió gota a gota una solución de 2-isopropilanol (30 g, 200 mmoles) en anhídrido acético (138 ml) y ácido trifluoroacético (20.5 ml) con agitación. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo fue tomado en

25 MeOH (138 ml) y tratado con NaHSO3 (138 ml) y NaBF4 acuoso 2M (0.92 L). Después de que el precipitado se hubo agregado, se añadió éter de petróleo y se decantó el sobrenadante. El precipitado fue triturado con éter de petróleo, se

116
46
40

filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para dar 14.7 g (71%) del compuesto del título.

Etapas 2

Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético

- 5 Una solución de Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-hidroxi fenilacético (5.27 g, 17.0 mmoles) y trietilamina (1.89 g, 18.7 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió gota a gota a una solución de Bis(isopropil-4-metoxifenil)yodonio tetrafluoroborato (13.0 g, 25.5 mmoles) y bronce al cobre (2.14 g, 33.7 mmoles) en CH₂Cl₂ (38 ml) a 0°C. La mezcla se agitó en la oscuridad por 4 días y se filtró a
- 10 través de celita. El filtrado se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel (éter de petróleo/EtOAc, 98:2) para dar 6.0 g (76%) del compuesto del título.

Etapas 3

- 15 **Metil éster del ácido 4-(2-acetil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-3,5-dibromofenilacético.**

Se añadió TiCl₄ (12.8 g, 67.4 mmoles) gota a gota a una solución de Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético (6.4 g, 13.5 mmoles) y cloruro de acetilo (2.6 g, 33.7 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 72 horas, se vertió sobre hielo y se

20 agitó por otra hora. Las capas fueron separadas y la fase acuosa extraída dos veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄, concentrados y purificados por cromatografía para dar 3.3 g (76%) del compuesto del título.

Etapas 4

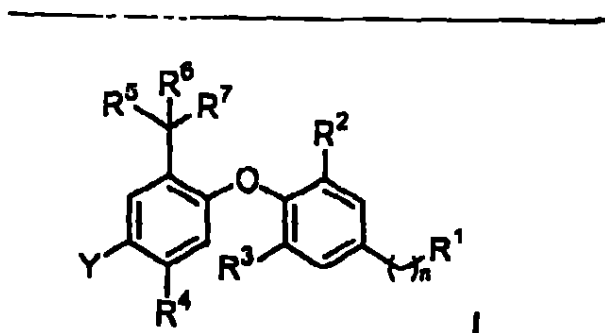
- 25 **Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-hidroxietil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético.**

Se añadió NaBH₄ (90 mg, 2.38 mmoles) en una porción a una mezcla agitada de

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo a la fórmula I

5



10

15 en donde

R¹ es seleccionado de:

COOH, C(O)NHOH, Código)COOH, SO₃H, P(O)(OH)(OR^a), y heteroarilo, en donde cualquier residuo heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de

20 C1-6 alquilo, perfluoro C1-6 alquilo, halógeno, ciano, nitro, R^aO, R^aS, R^aS(O)₂ y (R^a)R¹⁰)N;

R² y R³ son independientemente uno de otro seleccionados de:

hidrógeno, halógeno, C1-6 alquilo, hidroxilo, C1-6 alcoxi, C-1-6 alquiltio, halo-C1-6-alquilo, perfluoro-C1-6-alquilo, halo-C1-6-alquilo, y halo-C1-6-alquiltio, en

25 tanto uno de entre R² y R³ es diferente de hidrógeno;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente uno de otro seleccionados de:

418
48
42

metil éster del ácido 4-(2-acetil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-3,5-
dibromofenilacético (120 mg, 0.23 mmoles), MeOH (4 ml) y LiOH 1M (1 ml) a
temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla fue agitada por 3 horas y
acidificada con HCl 2M. La mezcla fue concentrada y la fase acuosa remanente
5 fue extraída dos veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados
sobre MgSO₄ y concentrados. El residuo fue disuelto en MeOH y filtrado a
través de sílica gel para dar 107 mg (1%) del compuesto del título como un sólido
blanco. ¹H RMN (CDCl₃): γ 7.55 s, 2H), (7.02 s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.3 (q, 1H), 3.82
(s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.02 (dd, 6H).

10



119
49
43

(ix) C1-12 alquilo y perfluoro-C1-6-alquilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de A;

(x) C3-8 alquilo, C2-5 alquenoilo y C2-6 alquinoilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de B;

R⁴ y R⁵ son opcional, e independientemente uno de otro, seleccionados de:

(xi) C3-8-heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de B;

(xii) arilo y heteroarilo en donde cualquier residuo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente

R₄ es opcionalmente seleccionado de:

halógeno, R⁸O, R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)₂, R⁹(R¹⁰)N, R⁸C(Z)N(R¹¹),

(R⁹)(R¹⁰)NCZ)N(R¹¹), R⁸(SO)₂N(R¹¹) y (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹);

R⁶ y R⁷ son opcionalmente, e independientemente uno de otro, seleccionados de:

hidrógeno, halógeno, R⁸O, R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)₂, (R⁹)(R¹⁰)N, R⁸C(Z)O, R⁸OC(Z)O, R⁸C(Z)N(R¹¹), R⁸OC(Z)N(R¹¹), R⁸S(O)₂O, (R⁹)(R¹⁰)NC(Z)O, (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂O, R⁸S(O)₂N(R¹¹), (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂ y (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹), provisto que R⁸ no es

hidrógeno en R⁸OC(Z)O, R⁸S(O)₂O y R⁸S(O)₂N(R¹¹) y que solamente uno de entre R⁶ y R⁷ es hidrógeno, y que si R⁶ es HO, R⁷ es hidrógeno, y que si R⁷ es HO, R⁶ es hidrógeno;

R⁸, R, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente uno de otro seleccionados de:

(xiii) hidrógeno,

(xiv) C1-12 alquilo y perfluoro-C1-6 -alquilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente uno de otro por un grupo seleccionado de A:

(xv) C3-8 cicloalquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo y C3-8 heteroalquilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente uno de otro por un grupo seleccionado de B;

5 (xvi) arilo y heteroarilo, en donde cualquier residuo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de C;

o en donde cualquier par de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} junto con el átomo o átomos al cual están enlazados forman un anillo que tiene de 3-7 miembros, anillo que
10 opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos, ó 1-3 dobles enlaces, y que opcionalmente está sustituido por un grupo seleccionado de B;

A es seleccionado de:

halógeno, perfluoro-C1-6 alquilo, C3-8 cicloalquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo, arilo, C3-8-heterocicloalquilo, heteroarilo, ciano, nitro, azido, Z,
15 R^8O , $R^8C(Z)$, $R^8C(Z)O$, $R^8OC(Z)$, R^8S , $R^8S(O)$, $R^8S(O)_2$, $R^8S(O)_2O$, $R^8OS(O)_2$, $(R^9)(R^{10})N$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)O$, $R^8C(Z)N(R^{11})$, $R^8OC(Z)N(R^{11})$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)N(R^{11})$, $(R^9)(R^{10})NS(O)_2$, $R^8S(O)_2N(R^{11})$, $(R^9)(R^{10})NS(O)_2N(R^{11})$ y $R^8SC(Z)N(R^{11})$, en donde cualquier residuo perfluoroC-16-alquilo, C3-8 cicloalquilo, C2-6-alquenilo, C2-6-alquinilo y C3-8 heterocicloalquilo está
20 opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente uno de otro por un grupo seleccionado de B, y también en donde cualquier residuo heteroarilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de C;

B está definido como:

25 A ó un C1-6 alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de D, provisto que si B está directamente enlazado a un enlace doble o triple, o a un carbono

12/51
45

directamente enlazado a un heteroátomo, B no es HO, HS, RHN, (R⁹)(R¹⁰)NC(Z)NH, (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂NH, ó R₈S(O)₂NH y también provisto que si B está directamente enlazado a un enlace doble o triple, B no es Z; se está definido como:

- 5 A, o un C1-6 alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de D, provisto que C no es Z;

D es seleccionado de:

- halógeno, ciano, nitro, azido, Z, R₈O, R₈C(Z), R₈C(Z)O, R₈OC(Z), R₈S,
10 R₈S(O), R₈S(O)₂, R₈S(O)₂₂, R₈OS(O)₂, (R⁹)(R¹⁰)N, (R⁹)(R¹⁰)NC(Z),
(R⁹)(R¹⁰)NC(Z)N(R¹¹), (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂, R₈S(O)₂N(R¹¹) y
(R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹);

Y es seleccionado de:

- hidrógeno, halógeno, hidróxido, C1-6 alcoxi, halo-C1-6-alquiloxi, perfluoro-
15 C1-6-alquiloxi, C1-6-aciloxi, C1-6-alquiltio, halo-C1-6-alquiltio, perfluoro-C1-
6-alquiltio, C1-6alquilsulfoniloxi, azido y (R⁹)(R¹⁰)N;

Z es un sustituyente conectado por un doble enlace, y se selecciona de:

O=, S=, R₈N=, (R⁹)(R¹⁰)N.N-dimetilformamida=, R₈ON=, (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂=,
NCN=, O₂NCH=, y (R⁹)(R¹⁰)C=;

- 20 n es 0, 1, 2 ó 3.

2 Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en donde R1 es COOH o heteroarilo.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R1 es COOH.

- 25 4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R2 y R3 son independientemente uno de otro, halógeno o C1-6 alquilo.

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4 en donde R2 y R3 son halógeno.
6. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R2 y R3 son bromo.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R4 es C1-12 alquilo, C3-8 cicloalquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo, C3-8 heterocicloalquilo, halógeno, (R9)(R10)N o R8C(Z)N(R11).
8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 en donde R4C1-12
10 alquilo, halógeno, (R9)(R10)N o R8C(Z)N(R11).
9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 en donde R4 es C1-12 alquilo.
10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 en donde R4 es isopropilo.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R8 es C1-12 alquilo, C3-8 cicloalquilo, C3-8 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.
12. UN compuesto de acuerdo a la reivindicación 11 en donde R5 es C1-6 alquilo o C3-8 cicloalquilo.
- 20 13. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 11 en donde R5 es heteroarilo o arilo.
14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R6 es R⁸O, R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)2, (R⁹)(R¹⁰)N, R⁸C(Z)O, R⁸OC(Z)O, R⁸C(Z)N(R¹¹), R⁸OC(Z)N(R¹¹), R⁸S(O)2O, (R⁹)(R¹⁰)NC(Z)O, (R⁹)(R¹⁰)NS(O)2O, R⁸S(O)2N(R¹¹), (R⁹)(R¹⁰)NS(O)2 y (R⁹)(R¹⁰)NS(O)2N(R¹¹).
- 25

123 53
47

15. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 14 en donde R6 es C1-6 alquilo, R⁸O, R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)₂, (R⁹)(R¹⁰)N, R⁸C(Z)O, R⁸OC(Z)O, R⁸C(Z)N(R¹¹).
- 5 16. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 15 en donde R6 es R8O, (R9)(R10)N, R8C(O)O, R8C(O)NH o R8S(O)2NH.
17. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R7 es hidrógeno, C1-6 alquilo, C2-6 alquenilo o C2-6 alquinilo.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 17 en donde R7 es hidrógeno.
19. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R6 es R8O, (R9)(R10)N, R8C(O)O, R8C(O)NH o R8S(O)2NH y R7 es hidrógeno.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 19 en donde R6 es R8O o (R9)(R10)N y R7 es hidrógeno.
- 20 21. UN compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde R8, R9, R10 y R11, son independientemente uno de otro hidrógeno o C1-6 alquilo, o R y R10 junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico saturado que tiene 5-6 miembros y el cual opcionalmente contiene un heteroátomo, y que opcionalmente está sustituido por C1-6 alquilo.
22. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en donde Y es hidroxí o C1-6 alcoxi.
23. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 22 en donde Y es C1-6 alcoxi.
- 25 24. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde n es 1 ó 2.

25. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 24 en donde n es 1.
26. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en donde R1 es COOH o heteroarilo; R2 y R3 son cada uno independientemente halógeno o C1-6, o en donde R2 y R3 son halógeno; R4 es C1-12 alquilo, halógeno, (R)(R10)N o R8C(Z)N(R11); R5 es C1-6 alquilo, C3-8 cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R6 es , R⁸S, R⁸S(O), R⁸S(O)2, (R⁹)(R¹⁰)N, R⁸C(Z)O, R⁸OC(Z)O, R⁸C(Z)N(R¹¹); R7 es hidrógeno; R8, R9, R10 y R11 son independientemente uno de otro hidrógeno o C1-6 alquilo, o R y R10 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo que tiene de 5-6 miembros y que opcionalmente contiene un hetero-átomo y que opcionalmente está sustituido por C-16 alcoxi; Y es hidoxi o C1-6 alcoxi; y n es 1 ó 2.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en donde R1 es COOH; R2 y R3 son independientemente cada uno halógeno; R4 es C1-12 alquilo; R5 es arilo o heteroarilo; R6 es R8O, , (R9)(R10)N, R8C(O)O, R8C(O)NH o R8S(O)2NH y R7 es hidrógeno, R8, R, R10, R11 son ide cada uno hidrógeno o C1-6 alquilo, o R9 y R10 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo que tiene de 5-6 miembros y que opcionalmente contiene un hetero-átomo y que opcionalmente está sustituido por C-1-6 alquilo; Y es hidroxí o C1-6 alcoxi; y n es 1 ó 2.

o sales, estereoisómeros o prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, siendo dicho compuesto:

selecciona de diabetes Tipo 1 dependiente de la insulina, diabetes 2 no dependiente de la insulina, síndrome de Cushing, inflamación, enfermedades autoinmunes, rechazo a transplantes, neoplasma,

125
29 = 32? 55
49

comprende administrar a un paciente que requiere para tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

- 5 33. Un método para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad que depende de la expresión de un gen regulado por un receptor glucocorticoide en un mamífero que así lo requiere, que comprende administrar a un paciente que requiere para tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.
- 10 34. Un método para elicitar un receptor glucocorticoide que modula un efecto en un mamífero que así lo requiere, que comprende administrar a un paciente que requiere el tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.
- 15 35. Un método de acuerdo a la reivindicación 34 en donde el efecto modulador del receptor glucocorticoide es un efecto antagonista.
36. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 35 en donde el compuesto es un antagonista del receptor glucocorticoide selectivo para el hígado.
- 20 37. Un método para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad asociada con una disfunción metabólica en un mamífero que así lo requiere, que comprende administrar a un paciente que requiere para tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde la enfermedad se
- 25 selecciona de diabetes Tipo 1 dependiente de la insulina, diabetes 2 no dependiente de la insulina, síndrome de Cushing, inflamación, enfermedades autoinmunes, rechazo a transplantes, neoplasma,



Ácido 4-[5-acetamido-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E53);

Ácido 4-[2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxi-5-(3-metilbenzamido)fenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E54);

5 Ácido 3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropilfenoxi]- fenilacético (E55);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-isobutiloxi-5-isopropilfenoxi]- fenilacético (E56);

10 Ácido 3,5-dibromo-4-[4-[2-fluoroetoxi]-2-[hidroxi-(3-metilfenil)metil]-5-isopropilfenoxi]- fenilacético (E57);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi]-fenilpropionico (E58);

15 o sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o prodrogas de los mismos.

29. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para uso en terapia médica.

20 30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, junto con un diluyente o transportador farmacéutico.

31. Un proceso para preparar una compuesto farmacéutica que comprende combinar un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 junto con un diluyente o transportador farmacéutico.

32. Un método para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad asociada con una disfunción metabólica en un mamífero que así lo requiere, que



Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(3-yodofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E40);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(3-trifluorofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E41);

5 Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-[metoxi-(3-trifluorofenil)metil]-fenoxi] fenilacético (E42);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(3-trifluorofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E43);

10 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[(3-dimetilaminofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E44);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[(3,5-dimetilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E45);

Ácido 4-[2-[ciclohexiloxi(3,5-dimetilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E46);

15 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[3,5-difluorofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]- fenilacético (E47);

Ácido 4-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E48);

20 Ácido 4-[2(3-cloro-2-fluorofenil)metoximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E49);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]- fenilacético (E50);

Ácido 4-[2-ciclopentenil)-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E51);

25 Ácido 4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-yodo-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E52);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-piperazino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E27);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[4-metoxibencilamino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E28);

5 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[3-carboxifenil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E29);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(N-{4-hidroxibenzoil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E30);

10 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(N-{4-metilbencenosulfonil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E31);

Ácido 4-{2-[benciltio(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E32);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-furilmetiltio)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E33);

15 Ácido 4-{2-[carboximetiltio(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E34);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-metilfenil)feniltio)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E35);

20 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hiroxi(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E36);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[1-isopropoxi-1-(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E37);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-isopropilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E38);

25 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-fluorofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E39);

Ácido 3,5-dibromo-4-(5-isopropil-4-metoxi-2-[(4-metoxifenoxi)(3-metilfenil)metil]fenoxi) fenilacético (E14);

Ácido 3,5-dibromo-4-(5-isopropil-4-metoxi-2-[(3-metilfenil)4-nitrofenoxi)metil]fenoxi) fenilacético (E15);

5 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(4-aminofenoxi)(3-metilfenil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi] fenilacético (E16);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(4-hidroxibezoiloxi)(3-metilfenil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi] fenilacético (E17);

10 Ácido 4-[2-[cloro(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E18);

Ácido 4-[2-[amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E19);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[isopropilamino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E20);

15 Ácido 4-[2-ciclopropilamino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E21);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-pirrolidino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E22);

20 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-piperidino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E23);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-metoxi-1-etil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E24);

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-N.N-dietilamino-1-etil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E25);

25 Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-metil-fenil)(2-[1-piperidino]-1-etil)amino-metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E26);

130 60
54

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-hidroxietil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E1);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-(3-indolil)etil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E2);

5 Ácido 4-[2-(2-ciclopentil-1-hidroxietil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)3,5-dibromo fenilacético (E3);

Ácido 3,5-dibromo-4-[[2-(hidroxi(fenil)metil)]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E4);

10 Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-[(2-{metilsulfonil)etoxi (fenil)metil]-fenoxi] fenilacético (E5);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E6);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[(2,4-difluorofenoxi)(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E7);

15 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[2-butilamino(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E8);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E9);

20 Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(metoxi(3-metilfenil)metil)fenoxi] fenilacético (E10);

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[isopropoxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E11);

Ácido 4-[2-[ciclohexiloxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E12);

25 Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[4-fluorofenoxi)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E13);

131 61
55

- 5
41. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento terapéutico o prevención de una enfermedad o disorden, el cual elicit a un efecto modulador de un receptor glucocorticoide en un mamífero.
42. El uso de acuerdo a la reivindicación 41 en donde el efecto modulador del receptor glucocorticoide es un efecto antagonizante.
- 10
43. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 3 a 42 en donde el compuesto es un antagonista del receptor glucocorticoide selectivo para el hígado.
- 15
44. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento terapéutico o prevención de una enfermedad o desorden, en donde la enfermedad o desorden es seleccionado de: diabetes Tipo 1 dependiente de la insulina, diabetes 2 no dependiente de la insulina, síndrome de Cushing, inflamación, enfermedades autoinmunes, rechazo a transplantes, neoplasma, leucemia, linfoma, enfermedad de Cushing, enfermedad adrenal, enfermedad renal, isquemia cerebrovascular, hipercalcemia, edema cerebral, trombocitopenia, enfermedad
- 20
- inflamatoria intestinal, curación de heridas, infección HIV, enfermedad del sistema nervioso central, tumor de la médula espinal, glaucoma, desórdenes del sueño, depresión, desórdenes de ansiedad, aterosclerosis, hipertensión, osteoporosis, hipertensión ocular, nefrotoxicidad, infarto, endometriosis, desórdenes del embarazo,
- 25
- psicosis, enfermedad de Alzheimer, desórdenes por uso de cocaína, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis, artritis reumatoidea, dermatitis, eczema, osteoartritis, hipoglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y

132 67
56

- leucemia, linfoma, enfermedad de Cushing, enfermedad adrenal, enfermedad renal, isquemia cerebro-vascular, hipercalcemia, edema cerebral, trombocitopenia, enfermedad inflamatoria intestinal, curación de heridas, infección HIV, enfermedad del sistema nervioso central, tumor de la médula espinal, glaucoma, desórdenes del sueño, depresión, desórdenes de ansiedad, aterosclerosis, hipertensión, osteoporosis, hipertensión ocular, nefrotoxicidad, infarto, endometriosis, desórdenes del embarazo, psicosis, enfermedad de Alzheimer, desórdenes por uso de cocaína, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis, artritis reumatoidea, dermatitis, eczema, osteoartritis, hipoglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y obesidad y otros desórdenes endocrinos relacionados con las hormonas glucocorticoides.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
38. El método de acuerdo a la reivindicación 37 en donde la enfermedad es seleccionada de la diabetes Tipo 1 dependiente de la insulina, diabetes Tipo 2 no dependiente de la insulina, síndrome de Cushing e inflamación.
39. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento terapéutico o prevención de una enfermedad o desorden, que está asociado con una disfunción metabólica.
40. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento terapéutico o prevención de una enfermedad o desorden dependiente de la expresión de un gen regulado por un receptor glucocorticoide.

133
63
57

obesidad y otros desórdenes endocrinos relacionados con las hormonas glucocorticoides.

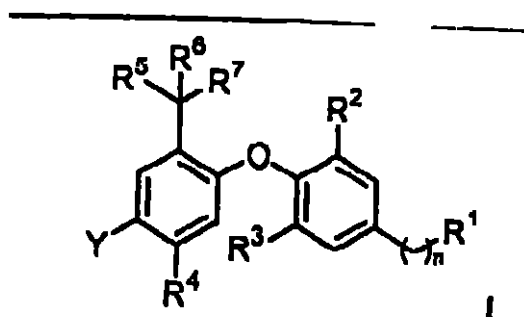
45. El uso de acuerdo a la reivindicación 44 en donde la enfermedad o desorden es seleccionado de diabetes 1 dependiente de la insulina, diabetes Tipo 2 no dependiente de la insulina, síndrome de Cushing e inflamación.

RESUMEN

Esta invención se relaciona con compuestos novedoso que son antagonistas del
5 receptor glucocorticoide selectivo para el hígado, con métodos para preparara
tales compuestos y con métodos para usar tales compuestos en terapia y en la
regulación del metabolismo, especialmente bajando los niveles de glucosa en la
sangre. Los compuestos mencionados son los compuestos de acuerdo a la
fórmula I:

10

15



20

en donde:

R¹ es seleccionado de:

25

COOH, C(O)NHOH, Código)COOH, SO₃H, P(O)(OH)(OR⁶), y heteroarilo, en
donde cualquier residuo heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido en una
o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de
C1-6 alquilo, perfluoro C1-6 alquilo, halógeno, ciano, nitro, R⁸O, R⁸S, R⁸S(O)₂ y
(R⁹)R¹⁰N;

135 65
59

R² y R³ son independientemente uno de otro seleccionados de:

hidrógeno, halógeno, C1-6 alquilo, hidroxilo, C1-6 alcoxi, C-1-6 alquiltio, halo-C1-6-alquilo, perfluoro-C1-6-alquilo, halo-C1-6-alquilo, y halo-C1-6-alquiltio, en tanto uno de entre R² y R³ es diferente de hidrógeno;

5 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente uno de otro seleccionados de:

(xvii) C1-12 alquilo y perfluoro-C1-6-alquilo, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de A;

10 (xviii) C3-8 alquilo, C2-5 alqueno y C2-6 alquino, en donde cualquier residuo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de B;

R⁴ y R⁵ son opcional, e independientemente uno de otro, seleccionados de:

(xix) C3-8-heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de B;

15 (xx) arilo y heteroarilo en donde cualquier residuo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente

R⁴ es opcionalmente seleccionado de:

20 halógeno, R⁴O, R⁴S, R⁴S(O), R⁴S(O)₂, R⁴(R¹⁰)N, R⁴C(Z)N(R¹¹), (R⁴)(R¹⁰)NCZ)N(R¹¹), R⁴(SO)₂N(R¹¹) y (R⁴)(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹);

R⁶ y R⁷ son opcionalmente, e independientemente uno de otro, seleccionados de:

25 hidrógeno, halógeno, R⁶O, R⁶S, R⁶S(O), R⁶S(O)₂, (R⁶)(R¹⁰)N, R⁶C(Z)O, R⁶OC(Z)O, R⁶C(Z)N(R¹¹), R⁶OC(Z)N(R¹¹), R⁶S(O)₂O, (R⁶)(R¹⁰)NC(Z)O, (R⁶)(R¹⁰)NS(O)₂O, R⁶S(O)₂N(R¹¹), (R⁶)(R¹⁰)NS(O)₂ y (R⁶)(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹), provisto que R⁶ no es hidrógeno en R⁶OC(Z)O, R⁶S(O)₂O y R⁶S(O)₂N(R¹¹) y que solamente uno de entre R⁶ y R⁷ es hidrógeno, y que si R⁶ es HO, R⁷ es hidrógeno, y que si R⁷ es HO, R⁶ es hidrógeno;

residuo heteroarilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de C;

B está definido como:

5 A ó un C1-6 alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de D, provisto que si B está directamente enlazado a un enlace doble o triple, o a un carbono directamente enlazado a un heteroátomo, B no es HO, HS, RHN, (R⁹)(R¹⁰)NC(Z)NH, (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂NH, ó R₈S(O)₂NH y también provisto que si B está directamente enlazado a un enlace doble o triple, B no es Z;

10 se está definido como:

A, o un C1-6 alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones independientemente una de otra por un grupo seleccionado de D, provisto que C no es Z;

D es seleccionado de:

15 halógeno, ciano, nitro, azido, Z, R₈O, R₈C(Z), R₈C(Z)O, R₈OC(Z), R₈S, R₈S(O), R₈S(O)₂, R₈S(O)₂₂, R₈OS(O)₂, (R⁹)(R¹⁰)N, (R⁹)(R¹⁰)NC(Z), (R⁹)(R¹⁰)NC(Z)N(R¹¹), (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂, R₈S(O)₂N(R¹¹) y (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂N(R¹¹);

Y es seleccionado de:

20 hidrógeno, halógeno, hidróxido, C1-6 alcoxi, halo-C1-6-alquiloxi, perfluoro-C1-6-alquiloxi, C1-6-aciloxi, C1-6-alquiltio, halo-C1-6-alquiltio, perfluoro-C1-6-alquiltio, C1-6alquilsulfoniloxi, azido y (R⁹)(R¹⁰)N;

Z es un sustituyente conectado por un doble enlace, y se selecciona de:

O=, S=, R₈N=, (R⁹)(R¹⁰)N.N-dimetilformamida=, R₈ON=, (R⁹)(R¹⁰)NS(O)₂=, 25 NCN=, O₂NCH=, y (R⁹)(R¹⁰)C=;

n es 0, 1, 2 ó 3;

30
60
62

o sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o prodrogas de los
mismos.



Industrias y Comercio
S.A. de C.V.
Calle 100 No. 100, Col. Centro, C.P. 06000, México, D.F.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100, Col. Centro, C.P. 06000, México, D.F.

Expediente No		00093682	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

63

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

DISEÑO INDUSTRIAL

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpore el diseño .
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

COMPLETA

INCOMPLETA

ESQUEMA DE TRAZADO

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

COMPLETA

INCOMPLETA

Firma Responsable

Fecha:

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

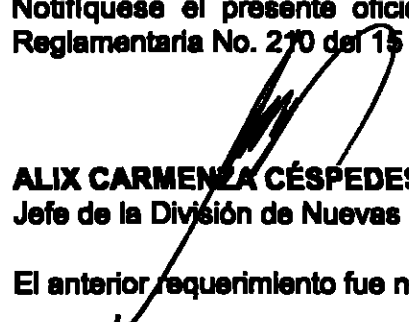
REFERENCIA:	Radicación No.	00-93882
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0929
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Presentar un nuevo capítulo reivindicatorio ya que el aportado, al parecer presenta Inconsistencias en la numeración.
- Deben allegarse los poderes otorgados al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar los documentos que acreditan la existencia y representación legal de las sociedades solicitantes.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 270 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción al pie del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia