



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 276 038**

⑮ Int. Cl.:

C07D 307/87 (2006.01) **C07D 265/02** (2006.01)
C07C 15/18 (2006.01) **C07C 13/28** (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01) **A61K 31/435** (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01) **A61K 31/16** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03701228 .3**

⑯ Fecha de presentación : **03.01.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1467982**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

⑭ Título: **Miméticos de glucocorticoides, métodos para su obtención, formulaciones farmacéuticas que los contienen y usos de los mismos.**

⑩ Prioridad: **14.01.2002 US 348486 P**
09.05.2002 US 379078 P

⑬ Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

⑭ Inventor/es: **Betageri, Raj;**
Thomson, David;
Zhang, Yan y
Zindell, Renee, M.

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

⑭ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 276 038 T3

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

DESCRIPCIÓN

Miméticos de glucocorticoides, métodos para su obtención, formulaciones farmacéuticas que los contienen y usos de los mismos.

5

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a miméticos de glucocorticoides o ligandos, a métodos para la obtención de tales compuestos, a su utilización en composiciones farmacéuticas y a su utilización para la modulación de la función de receptor de glucocorticoides, para el tratamiento de estados patológicos o condiciones mediadas por la función de receptor de glucocorticoides en un paciente que necesite tal tratamiento y a otros usos.

Antecedentes de la invención

15 Los glucocorticoides, un grupo de corticosteroides, son hormonas endógenas que tienen profundos efectos en el sistema inmune y en múltiples sistemas del organismo. Suprinen una gran variedad de funciones inmunes e inflamatorias por inhibición de las citocinas inflamatorias, como son la IL-1, la IL-2, la IL-6 y el TNF, por inhibición de metabolitos del ácido araquidónico, incluidas las prostaglandinas y los leucotrienos, por depleción de los linfocitos T y por reducción de la expresión de las moléculas de adhesión en células endoteliales (P.J. Barnes, *Clin. Sci.* **94**, pp. 557-572, 1998; P.J. Barnes y col., *Trends Pharmacol. Sci.* **14**, pp. 436-441, 1993). Además de estos efectos, los glucocorticoides estimulan la producción de glucosa en el hígado y el catabolismo de las proteínas, desempeñan un papel en el equilibrio de electrolitos y agua, reducen la absorción del calcio e inhiben la función de los osteoblastos.

25 Las actividades antiinflamatorias e inmunosupresivas de los glucocorticoides endógenos han estimulado el desarrollo de los derivados de glucocorticoides sintéticos, incluidas las dexametasona, la prednisona y la prednisolona (L. Parente, *Glucocorticoids*, N.J. Goulding y R.J. Flowers (coord.), Boston, Birkhauser, 2001, pp. 35-54). Estos se han utilizado ampliamente en el tratamiento de trastornos inflamatorios, inmunes y alérgicos, incluidas las enfermedades reumáticas, como son la artritis reumatoide, la artritis juvenil y la espondilitis anquilosante, las enfermedades dermatológicas, incluida la psoriasis y el pénfigo, los trastornos alérgicos, incluida la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y la dermatitis de contacto, los estados patológicos pulmonares, incluido el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y otras enfermedades inmunes e inflamatorias, incluida la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, el lupus sistémico eritematoso, la hepatitis autoinmune crónica activa, la osteoartritis, la tendinitis y la bursitis (J. Toogood, *Glucocorticoids*, N.J. Goulding y R.J. Flowers (coord.), Boston, Birkhauser, 2001, pp. 161-174). Se han utilizado también para prevenir el rechazo de órganos trasplantados.

35

40 Por desgracia, además de los efectos terapéuticos deseados de los glucocorticoides, su utilización conlleva un cierto número de efectos secundarios adversos, algunos de ellos pueden ser severos y peligrosos para la salud. Estos inconvenientes incluyen las alteraciones del equilibrio de líquido y electrolitos, el edema, el aumento de peso, la hipertensión, la debilidad muscular, el desarrollo o agravamiento de la diabetes mellitus y de la osteoporosis. Por lo tanto, sería especialmente deseable un compuesto que presente un perfil reducido de efectos secundarios y, al mismo tiempo, mantuviera los potentes efectos antiinflamatorios, en especial para el tratamiento de enfermedades crónicas.

45 Los efectos de los glucocorticoides están mediados a nivel celular por el receptor de glucocorticoides (R.H. Oakley y J. Cidlowski, *Glucocorticoids*, N.J. Goulding y R.J. Flowers (coord.), Boston, Birkhauser, 2001, pp. 55-80). El receptor de glucocorticoides pertenece a un grupo de receptores intracelulares estructuralmente afines, que, cuando se unen a un ligando, pueden actuar como factores de transcripción que efectúan la expresión genética (R.M. Evans, *Science* **240**, pp. 889-895, 1988). Otros miembros del grupo de los receptores de esteroides son los mineralocorticoides, los receptores de progesterona, de estrógeno y de andrógeno. Además de los efectos recién mencionados para los glucocorticoides, las hormonas que actúan sobre este grupo de receptores tienen una profunda influencia en la homeostasis corporal, en el metabolismo mineral, la respuesta al estrés y el desarrollo de las características sexuales. En *Glucocorticoids*, N.J. Goulding y R.J. Flowers (coord.), Boston, Birkhauser, 2001, se describe el estado de la técnica.

55 Un mecanismo molecular que aporta efectos antiinflamatorios beneficiosos y efectos secundarios molestos (p.ej., S. Heck y col., *EMBO J.* **17**, pp. 4087-4095, 1994; H.M. Reichardt y col., *Cell* **93**, pp. 531-541, 1998; F. Tronche y col., *Curr. Opin. in Genetics and Dev.* **8**, pp. 532-538, 1998). Se cree que muchos de los efectos secundarios metabólicos y cardiovasculares son el resultado de un proceso llamado de transactivación. En la transactivación, después de la translocación del receptor de glucocorticoides unido a un ligando hacia el núcleo, sigue la fijación sobre los elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) de la región del promotor de los genes asociados a los efectos secundarios, por ejemplo la fosfoenol-piruvato-carboxi-quinasa (PEPCK) en el caso de un aumento de la producción de glucosa. El resultado es una mayor relación de transcripción de estos genes, que se cree que producen, a fin de cuentas, los efectos secundarios observados. Se cree que los efectos antiinflamatorios se deben a un proceso llamado transrepresión. En general, la transrepresión es un proceso independiente de la fijación del DNA, que produce la inhibición de los mecanismos mediados por el NF- κ B y AP-1, que se traducen en una regulación a la baja de muchos mediadores inflamatorios e inmunes. Se cree además que un gran número de efectos secundarios observados pueden ser debidos a la reactividad cruzada de los glucocorticoides normalmente disponibles con otros receptores de esteroides, en particular los mineralocorticoides y los receptores de progesterona.

Es posible, por tanto, descubrir ligandos del receptor de glucocorticoides que sean muy selectivos y, después de fijarse, puedan disociar los mecanismos de transactivación y de transrepresión, proporcionando agentes terapéuticos que tengan un perfil reducido de efectos secundarios. Ya se han descrito sistemas de ensayo para determinar los efectos de transactivación y transrepresión (véase p.ej. C.M. Bamberger y H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest. 30 (supl. 3), pp. 6-9, 2000). La selectividad con respecto al receptor de glucocorticoides puede determinarse comparando la afinidad de fijación sobre este receptor con la de otros receptores del grupo de los esteroides, incluidos los mencionados antes.

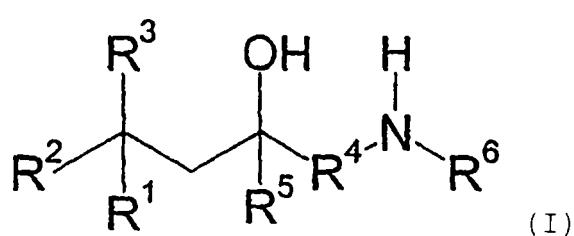
Los glucocorticoides pueden estimular además la producción de glucosa en el hígado por un proceso llamado gluconeogénesis y se cree que este proceso está mediado por acontecimientos de transactivación. El aumento de producción de glucosa puede exacerbar la diabetes de tipo II, por lo tanto, un compuesto, que inhiba selectivamente la producción de glucosa mediada por glucocorticoides, puede tener utilidad terapéutica en esta indicación (J.E. Freidman y col., J. Biol. Chem. 272, pp. 31475-31481, 1997).

En la bibliografía científica y patentaria se han descrito nuevos ligandos para el receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, en la publicación internacional PCT nº WO 99/33786 se describen compuestos de trifenilpropanamida de uso potencial para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En la publicación internacional PCT nº WO 00/66522 se describen compuestos no esteroideos como moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas e inflamatorias. En la publicación internacional PCT nº WO 99/41256 se describen moduladores tetracíclicos del receptor de glucocorticoides, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias. En la patente US-5 688 810 se describen varios compuestos no esteroideos como moduladores de glucocorticoides y otros receptores de esteroides. En la publicación internacional PCT nº WO 99/63976 se describe un antagonista de glucocorticoide no esteroideo, selectivo del hígado, que es potencialmente útil para el tratamiento de la diabetes. En la publicación internacional PCT nº WO 00/32584 se describen compuestos no esteroideos que tienen actividad antiinflamatoria, con disociación entre efectos antiinflamatorios y efecto metabólico. En la publicación internacional PCT nº WO 98/54159 se describen acilanilidas no esteroides sustituidas cíclicamente que tienen actividad mixta, de gestágeno y de andrógeno. En la patente US-4 880 839 se describen acilanilidas que tienen actividad progestacional y en el documento EP-253 503 se describen acilanilidas que tienen propiedades antiandrogénicas. En la publicación internacional PCT nº WO 97/27852 se describen amidas que son inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa.

Cuando se observa que un compuesto interacciona con un receptor de glucocorticoide en un ensayo de fijación, dicho compuesto puede ser agonista o antagonista. Las propiedades de un compuesto agonista pueden evaluarse en los ensayos de transactivación o transrepresión mencionados antes. Dada la eficacia mostrada por los fármacos glucocorticoides disponibles en las enfermedades inflamatorias e inmunes y sus efectos secundarios adversos, sigue habiendo demanda de nuevos agonistas de receptores de glucocorticoides que sean selectivos con respecto a otros miembros del grupo de receptores de esteroides y tengan disociación de las actividades de transactivación y de transrepresión. Tal como se ha dicho antes, los glucocorticoides estimulan la producción de glucosa en el hígado. Un aumento de la producción de glucosa inducido por un exceso de glucocorticoides puede exacerbar una diabetes ya existente o desencadenar una diabetes latente. Por lo tanto, un ligando del receptor de glucocorticoides que sea antagonista podría ser útil, entre otras cosas, para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que:

60 R¹ es un resto arilo o heteroarilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente de R¹ es con independencia de su aparición alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, alcoxi C₁-C₅, ariloxi, alcanoílo C₁-C₅, aroílo, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarboniloxi, (alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, di(alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, (alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoilamino C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilamino, (alquil C₁-C₅)sulfonilamino, (alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₅)aminosulfonilo,

halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluormetilo, nitro, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono-o di-sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅ o arilo; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅; o alquiltio C₁-C₅, cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona,

5 cada grupo sustituyente de R¹ está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre metilo, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, trifluormetilo y amino;

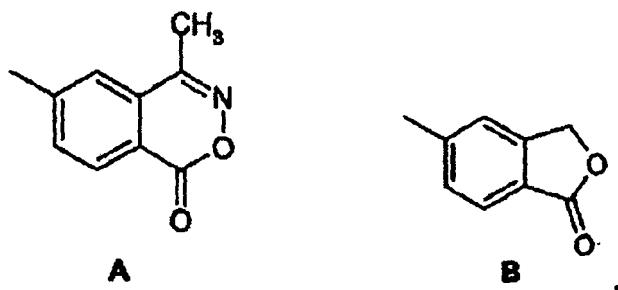
10 R² y R³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están normalmente unidos forman un anillo espiro-cicloalquilo C₃-C₈;

15 R⁴ es CH₂ o C=O;

20 R⁵ es carbociclo, heterociclico, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclicl-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenilo C₂-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterociclicl-alquenilo C₂-C₈ o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición de una a tres veces por grupos sustituyentes,

25 cada grupo sustituyente de R⁵ es con independencia alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxy, alcanoilo C₁-C₅, aroilo, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarboniloxi, (alquil C₁-C₅)-aminocarboniloxi, di(alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, (alquil C₁-C₅)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoilamino C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, di(alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluormetilo, nitro, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono-o di-sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅; o alquiltio C₁-C₅, cuyo átomo de azufre está opcionalmente sustituido a sulfóxido o sulfona; y

30 R⁶ es un grupo arilo sustituido con independencia de una a tres veces por sustituyentes, o es el grupo A o el grupo B:



35 cada grupo sustituyente de R⁶ es con independencia de su aparición alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₅, alcanoilo C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, alcanoiloxi C₁-C₅, amino-40 carboniloxi, (alquil C₁-C₅)-aminocarboniloxi, di(alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, (alquil C₁-C₅)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoilamino C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, di(alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluormetilo, nitro, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono-o di-sustituido con independencia por C(-C₅)alquilo; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅; o alquiltio C₁-C₅, cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona,

45 o un tautómero, un éster o amida, un profármaco, un solvato o una sal de los mismos.

50 Otro aspecto de la invención incluye a compuestos de la fórmula (I), en la que:

55 R¹ es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidroquinolinilo, dihydroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, o benzotienilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos sustituyentes,

60 cada grupo sustituyente de R¹ es con independencia alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcanoilo C₁-C₃, alcanoilamino C₁-C₃, halógeno, hidroxi, ciano, trifluormetilo, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono-o di-sustituido con independencia por alquilo C₁-C₃; o alquiltio C₁-C₃, cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona,

cada grupo sustituyente de R¹ está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxi, oxo, ciano, trifluormetilo y amino;

5 R² y R³ con independencia entre sí son alquilo C₁-C₃, o R2 y R3 junto con el átomo de carbono al que están normalmente unidos forman un anillo espirocicloalquilo C₃-C₆;

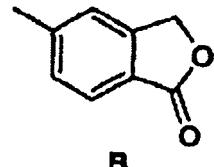
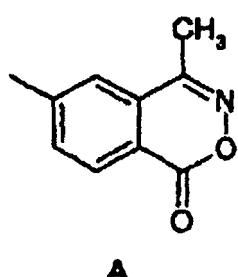
R⁴ es CH₂ o C=O;

10 R⁵ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, bencilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, fenetilo o fenildifluormetilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos sustituyentes,

cada grupo sustituyente de R⁵ es con independencia de su aparición metilo, metoxi, hidroxi, halógeno, ciano o trifluormetilo; y

15 R⁶ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por restos sustituyentes o es el resto A o el resto B:

20



25

30

cada resto sustituyente de R⁶ es con independencia metilo, metoxi, halógeno, ciano o trifluormetilo,

35 o un tautómero, un éster o amida, un profármaco, un solvato o una sal de los mismos.

Otro aspecto más de la invención incluye a compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R⁶ es con independencia: alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₅, alcanofilo C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, alcanoiloxy C₁-C₅, (alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, di(alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, (alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoilamino C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₅, (alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluormetilo, nitro, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono-o di-sustituido con independencia por alquilo C₁-C₅; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅; o alquiltio C₁-C₅, cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona.

50

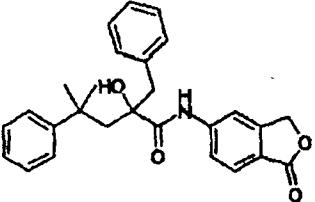
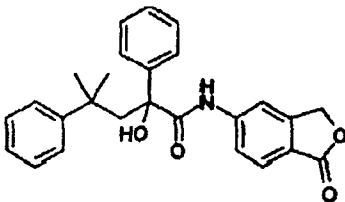
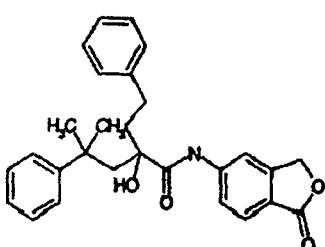
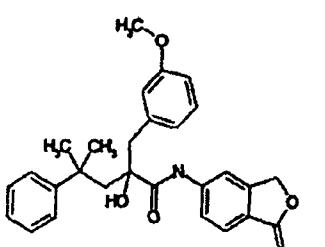
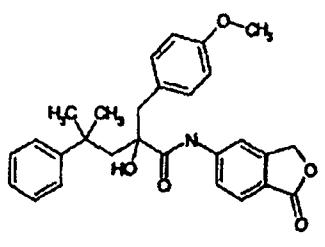
(Tabla pasa a página siguiente)

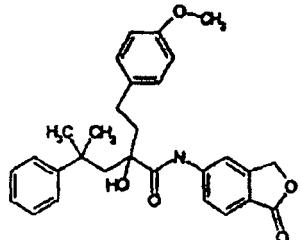
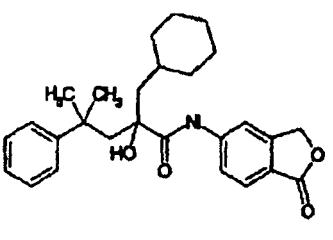
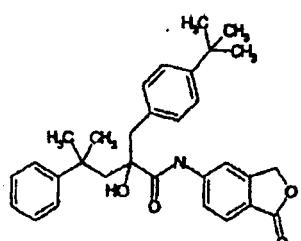
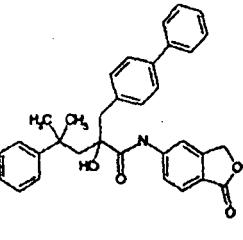
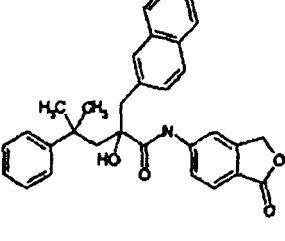
55

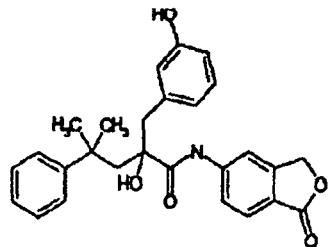
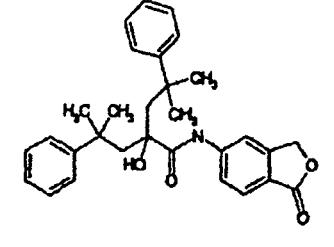
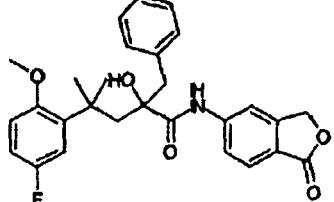
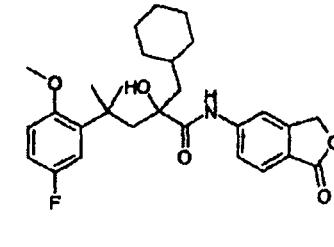
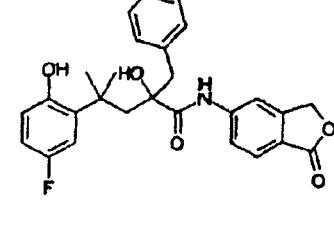
60

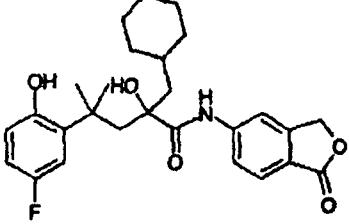
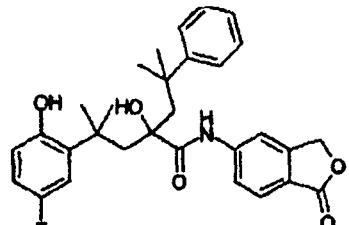
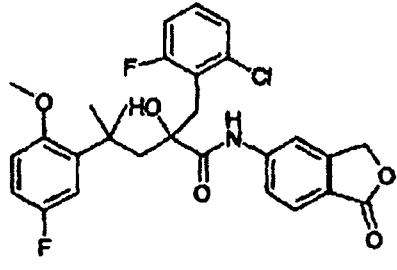
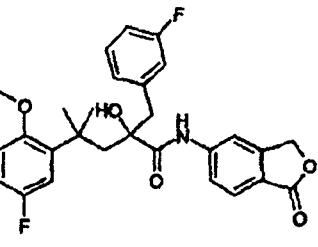
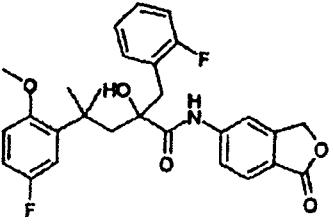
65

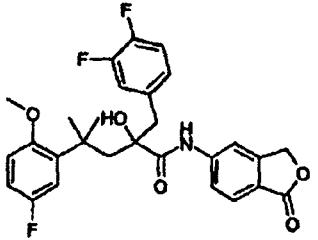
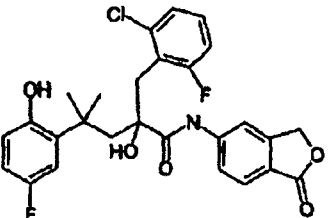
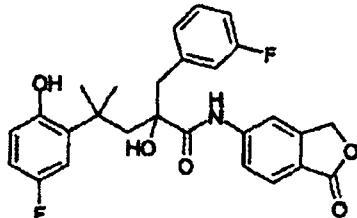
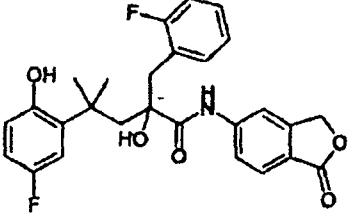
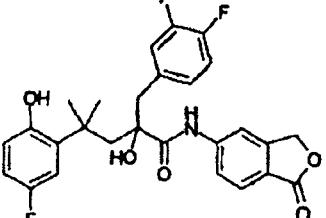
Los siguientes son compuestos representativos de la invención:

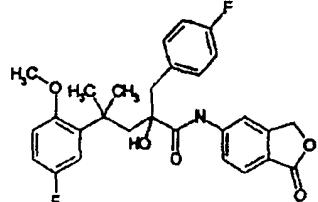
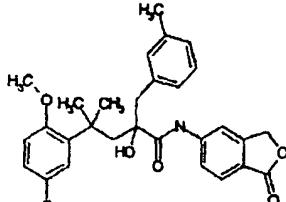
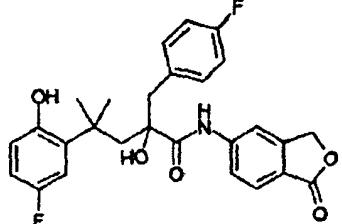
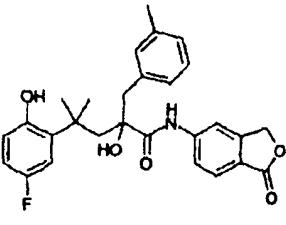
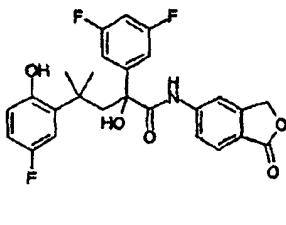
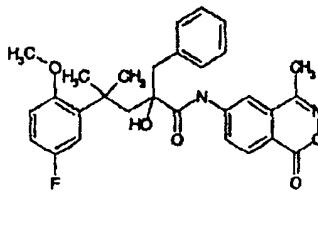
5	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
10	(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico	
15	(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2,4-difenilpentanoico	
20	(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenetil-4-fenilpentanoico	
25	(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico	
30	(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico	
35		
40		
45		
50		
55		
60		

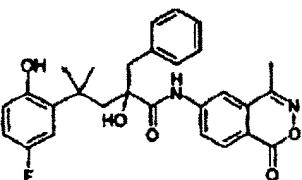
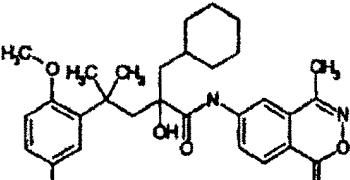
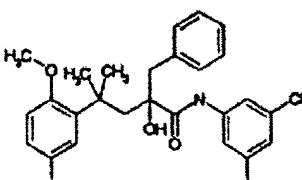
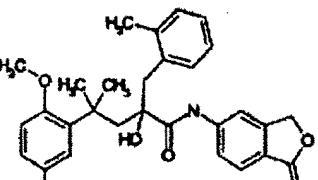
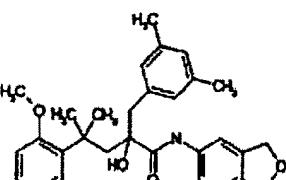
Número del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)ethyl]-4-metil-4-fenilpentanoico	
20 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico	
30 35 30 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-tert-butilbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico	
40 45 40 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico	
50 55 50 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-naftalen-2-ilmetil-4-fenilpentanoico	

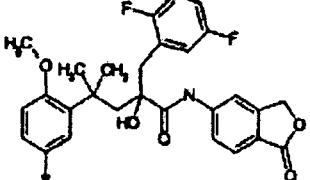
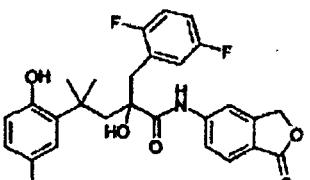
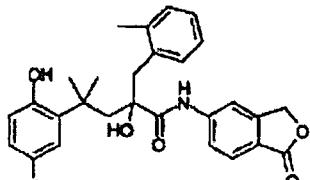
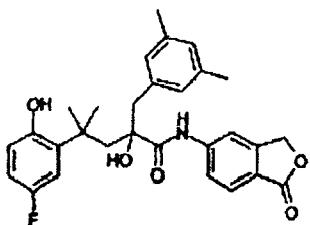
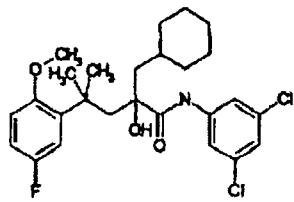
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico	
20 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico	
30 35 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
40 45 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
50 55 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	

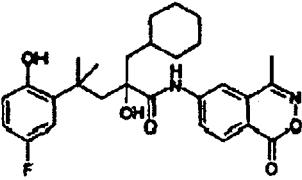
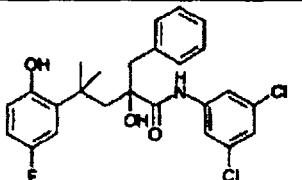
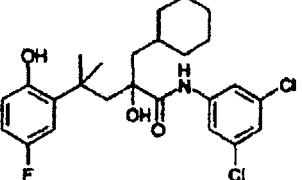
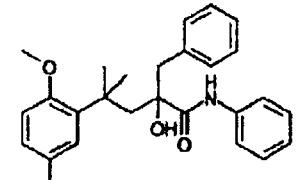
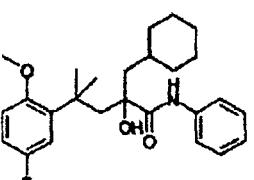
Número del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
20 25 30 35 40 45 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanoico	
30 35 40 45 50 55 60 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
35 40 45 50 55 60 65 55 60 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
55 60 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
10 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
15 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
20 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
25 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	

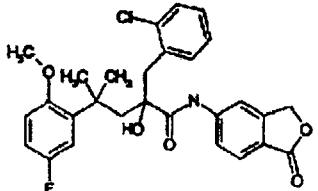
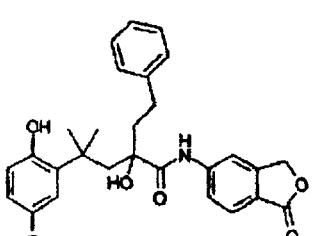
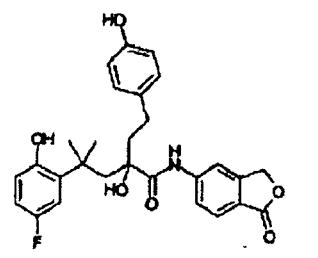
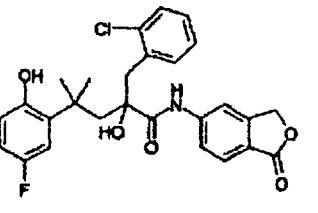
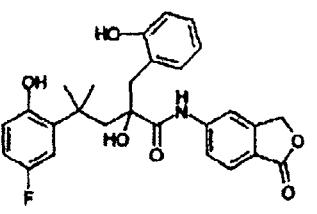
Número del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65	<p>(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p> 
	<p>(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico</p> 
	<p>(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p> 
	<p>(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico</p> 
	<p>(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-difluorfenil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p> 
	<p>(4-metil-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p> 

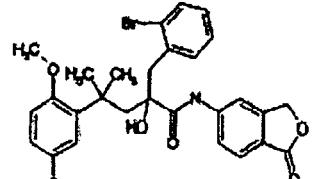
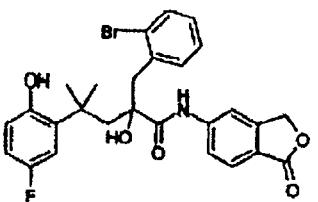
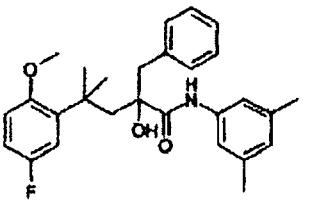
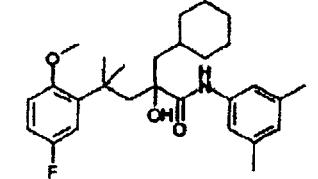
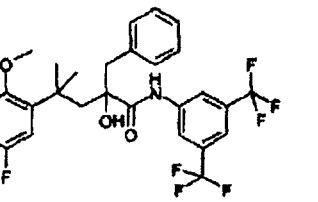
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
<p>5 (4-metil-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p>	
<p>20 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]-oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p>	
<p>30 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p>	
<p>45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico</p>	
<p>55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p>	

Número del compuesto	Estructura del compuesto
5 1 5-ilo)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
10 20 5-ilo)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
15 30 5-ilo)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico	
25 40 5-ilo)amida del ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
35 50 55 5-(3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	

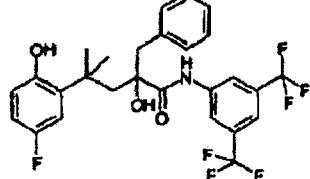
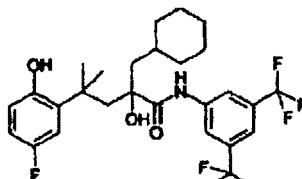
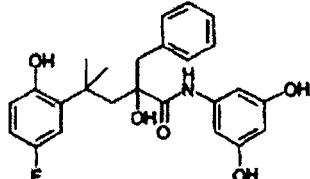
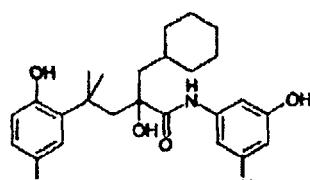
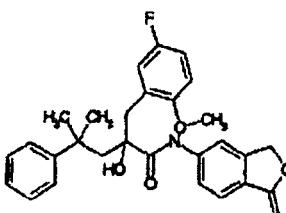
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]-oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
20 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
25 30 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
35 40 fenilamida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
45 50 55 fenilamida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	

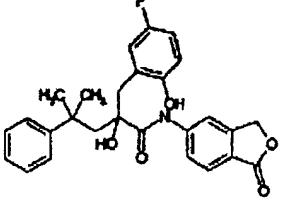
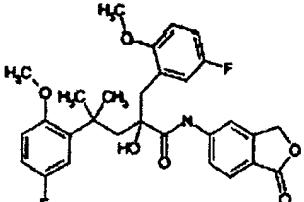
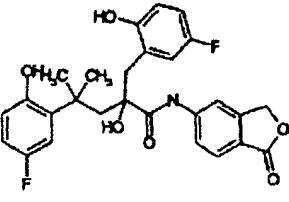
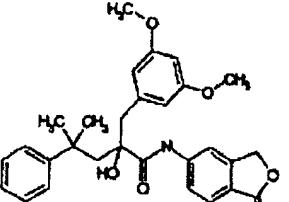
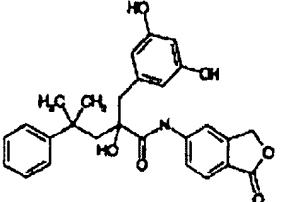
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metilpentanoico	
30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2(2-metoxibencil)-4-metilpentanoico	
40 fenilamida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
50 fenilamida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico	

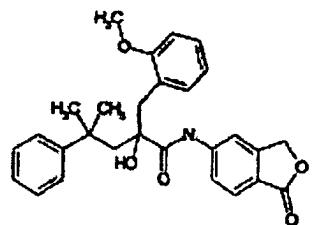
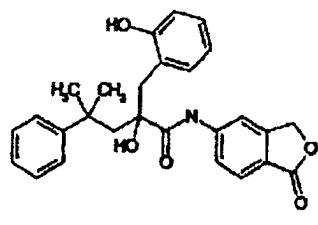
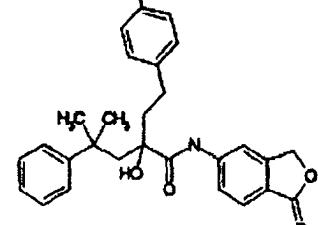
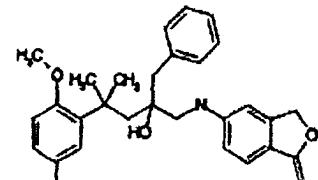
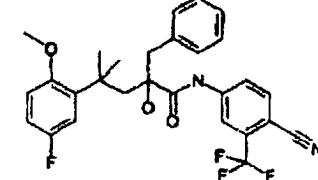
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
20 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico	
30 35 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metilpentanoico	
45 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
55 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico	

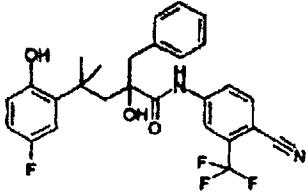
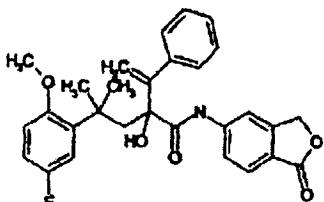
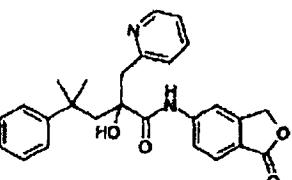
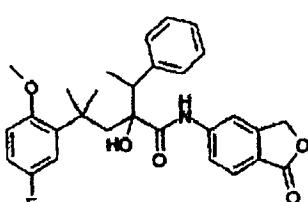
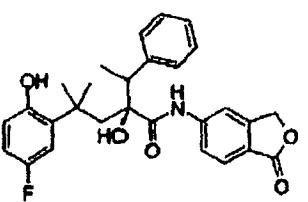
Número del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromo-bencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
20 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromo-bencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
30 35 (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
40 45 50 (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	
55 60 (3,5-bistrifluorometilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	

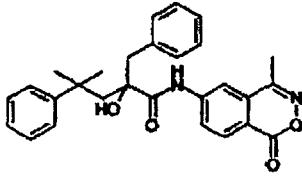
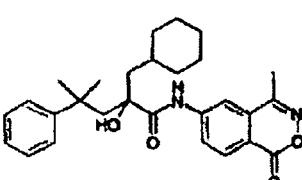
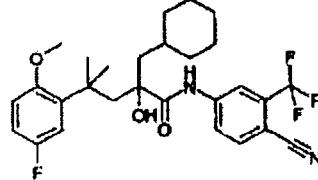
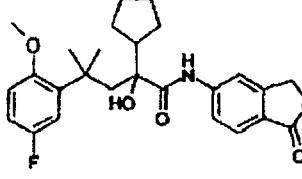
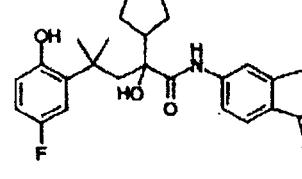
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5- fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4- metilpentanoico	
20 25 (3,5-dimetoxifenil)amida del áci- do 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxi- fenil)-2-hidroxi-4metilpentanoico	
30 35 (3,5-dimetoxifenil)amida del áci- do 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor- 2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil- pentanoico	
40 45 50 (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxi- fenil)-2-hidroxi-4-metilpenta- noico	
55 60 (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2- hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil- pentanoico	

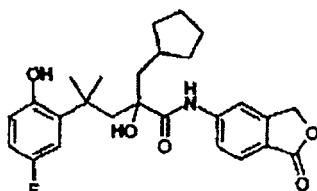
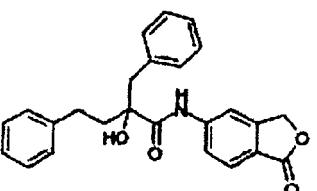
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 10 15 (3,5-bistrifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2- hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil- pentanoico	
20 25 (3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5- fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi- 4-metilpentanoico	
30 35 (3,5-dihidroxifenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hi- droxifenil)-2-hidroxi-4-metil- pentanoico	
40 45 (3,5-dihidroxifenil)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5- fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi- 4-metilpentanoico	
50 55 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran- 5-il)amida del ácido 2-(5-fluor- 2-metoxibencil)-2-hidroxi-4-me- til-4-fenilpentanoico	

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
<p>5 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-hidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico</p>	
<p>10 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-metoxibencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p>	
<p>15 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-hidroxibencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p>	
<p>20 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetoxybencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico</p>	
<p>25 Nombre del compuesto (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico</p>	

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico	
10 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico	
20 25 30 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)ethyl]-4-metil-4-fenilpentanoico	
40 45 50 55 60 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona (4-ciano-3-trifluormetilfenil)-amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico	 

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
5 amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico 10 15	
20 25 20 25	
30 35 30 35	
40 45 40 45	
50 55 50 55	

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
<p>5 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]- oxazin-6-il)amida del ácido 2- 10 bencil-2-hidroxi-4-metil-4- 15 fenilpentanoico</p>	
<p>20 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]- oxazin-6-il)amida del ácido 2- 25 ciclohexilmethyl-2-hidroxi-4-me- til-4-fenilpentanoico</p>	
<p>30 (4-ciano-3-trifluormetilfenil)- amida del ácido 2-ciclohexilmeth- 35 il-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2- hidroxi-4-metilpentanoico</p>	
<p>40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran- 45 5-il)amida del ácido 2-ciclopent- til-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2- 50 hidroxi-4-metilpentanoico</p>	
<p>55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran- 5-il)amida del ácido 2-ciclopent- 60 il-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2- hidroxi-4-metilpentanoico</p>	

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
<p>5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico</p> <p>10</p> <p>15</p>	
<p>20 2-bencil-2-hidroxi-N-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-fenilbutiramida</p> <p>25</p>	

30 o un tautómero, profármaco, solvato o sal de los mismos.

Los compuestos preferidos incluyen a los siguientes:

- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenetil-4-fenilpentanoico;
- 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-tert-butilbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbenzil)pentanoico;
- 30 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 35 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 40 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 55 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metilpentanoico;
- 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetylpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-{5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-{5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 20 (3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 30 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona;
- (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;
- 40 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 45 (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico,
- o un tautómero, profármaco, solvato o sal de los mismos.
- 60 Los compuestos más preferidos incluyen:
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 25 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 30 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- 40 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro bencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;
- 65 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico,
- 15 o un tautómero, profármaco, solvato o sal de los mismos.

En otro aspecto de la invención se formula los compuestos según la invención en forma de composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz, con preferencia una cantidad farmacéuticamente eficaz, de un compuesto 15 según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención describe un método de modulación de la función de receptor de glucocorticoides en un paciente, el 20 método consiste en administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo.

La invención describe además un método de tratamiento de un estado patológico o condición mediada por la función de receptor de glucocorticoides en un paciente que necesite dicho tratamiento, el método consiste en administrar 25 al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo.

En la invención se describe además un método de tratamiento de un estado patológico o condición elegido entre: 30 diabetes de tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, tumores adrenales y pituitarios y glaucoma, en un paciente que necesite dicho tratamiento, el método consiste en administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo.

En la invención se describe además un método de tratamiento de una enfermedad caracterizada por procesos 35 inflamatorios, alérgicos o proliferantes, en un paciente que necesite dicho tratamiento, el método consiste en administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable según la invención o de un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo. En una forma preferida de ejecución de la invención, la enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferantes se elige entre: (i) enfermedades pulmonares; (ii) enfermedades 40 reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades articulares; (iii) enfermedades alérgicas; (iv) enfermedades de vasculitis; (v) enfermedades dermatológicas; (vi) enfermedades renales; (vii) enfermedades hepáticas; (viii) enfermedades gastrointestinales; (ix) enfermedades proctológicas; (x) enfermedades oculares; (xi) enfermedades de la región de la garganta, nariz y oído (ENT, otorrinolaringológicas); (xii) enfermedades neurológicas; (xiii) enfermedades de la sangre; (xiv) enfermedades tumorales; (xv) enfermedades endocrinas; (xvi) trasplantes de 45 órganos y tejidos y enfermedades de injerto contra hospedante; (xvii) estados de choque severo; (xviii) terapia de sustitución; y (xix) dolor de origen inflamatorio. En otra forma preferida de ejecución de la invención, la enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferantes se elige entre: diabetes de tipo I, osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, restenosis posterior a una angioplastia coronaria transluminal percutánea, enfermedad 50 de Alzheimer, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión de reperfusión, enfermedades de resorción ósea, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión de múltiples órganos a origen traumático, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrótica y síndromes asociados con la hemodiálisis, leuocéresis y transfusión de granulocitos.

En la invención se describe además un método de ensayo de la función de receptor de glucocorticoides en una muestra, que consiste en: (a) poner en contacto la muestra con una cantidad seleccionada de un compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo; y (b) detectar la cantidad del compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo que se fija sobre los receptores de glucocorticoides 55 de la muestra. En una forma preferida de ejecución de la invención, el compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo, se marca con un marcador detectable, elegido entre: un marcador radiactivo, un marcador fluorescente, un marcador quimioluminiscente, un cromóforo y un marcador de espín.

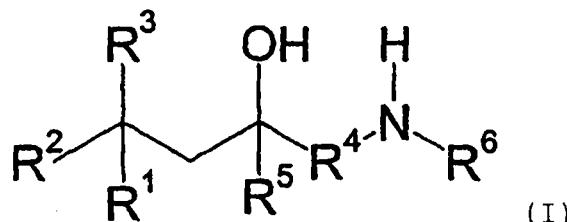
60 En la invención se describe además un método de análisis por la imagen de la distribución de receptores de glucocorticoides en una muestra o paciente, el método consiste en: (a) poner en contacto la muestra o administrar a un paciente un compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo, que tenga un marcador detectable; (b) detectar la distribución espacial y la cantidad del compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo que tenga un marcador detectable fijado sobre los receptores de glucocorticoides 65 de la muestra o paciente empleando un aparato generador de imágenes para obtener la imagen; y (c) representar la imagen de la distribución espacial y de la cantidad del compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo que tenga un marcador detectable fijado sobre los receptores de glucocorticoides de la muestra. En una forma preferida de ejecución de la invención, el aparato generador de imágenes se elige entre: radiocentelleo-

grafía, generación de imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI), tomografía computerizada (escaneo CT) o tomografía de emisión de positrón (PET).

En la invención se describe además un kit para la determinación diagnóstica "in vitro" de la función de receptores de glucocorticoides en una muestra, que consiste en: (a) una cantidad eficaz para el diagnóstico de un compuesto según la invención o un tautómero, profármaco, solvato o sal del mismo; y (b) instrucciones de uso del kit de diagnóstico.

La invención proporciona además un método para la obtención un compuesto de la fórmula (I)

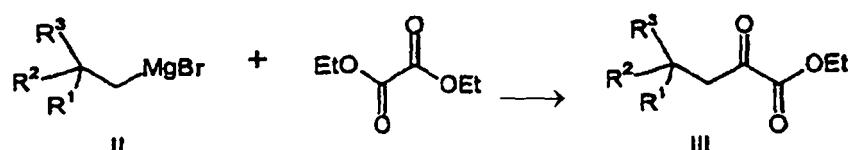
10



20 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos anteriormente y R^4 es $C=O$, el método consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con oxalato de dietilo en un disolvente apropiado para obtener un cetoéster de la fórmula (III)

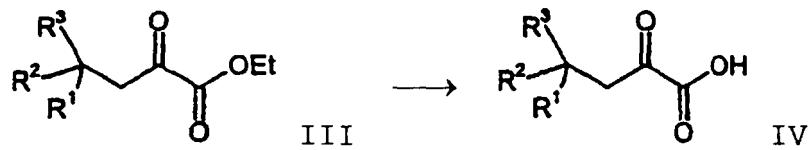
25



30

(b) hidrolizar el cetoéster de la fórmula (III) para obtener un ácido carboxílico de la fórmula (IV)

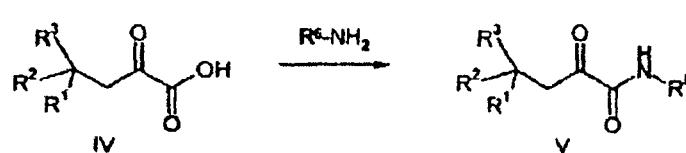
35



40

(c) hacer reaccionar el ácido carboxílico de la fórmula (IV) con una amina R^6NH_2 en condiciones idóneas de reacción para obtener la amida de la fórmula (V)

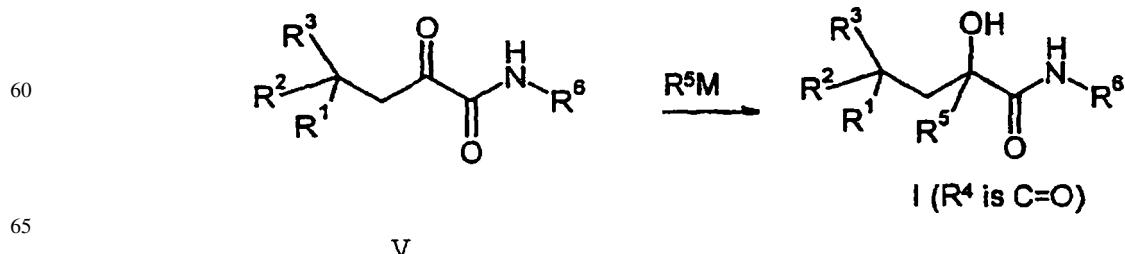
45



50

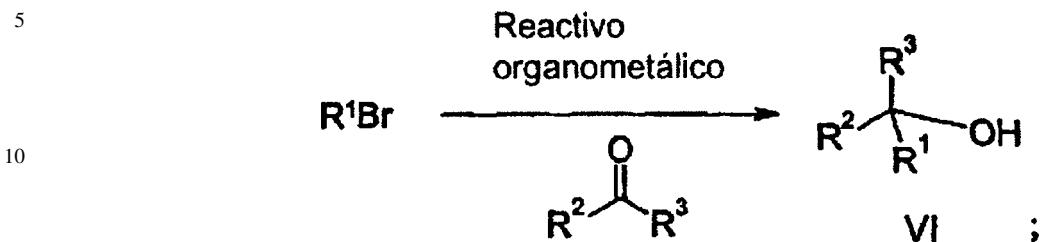
y (d) hacer reaccionar la amida de la fórmula (V) con R^5M , en el que M es Li o MgX y X es Cl , Br o I , en un disolvente apropiado para obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 es $C=O$

55

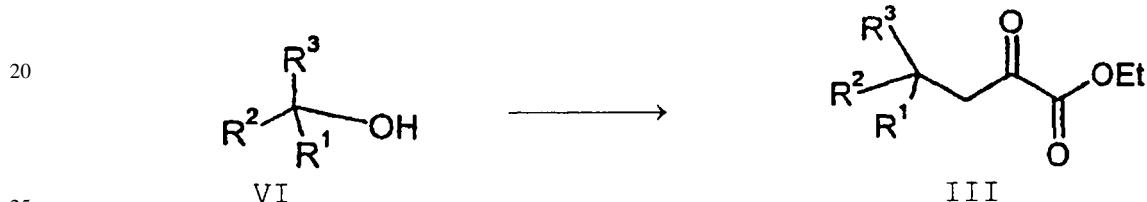


65

o bien, (a') hacer reaccionar un bromuro de arilo R^1 Br con un reactivo organometálico idóneo en un disolvente apropiado y hace reaccionar el anión resultante con una cetona que lleve R^2 y R^3 para obtener el alcohol de la fórmula (VI)

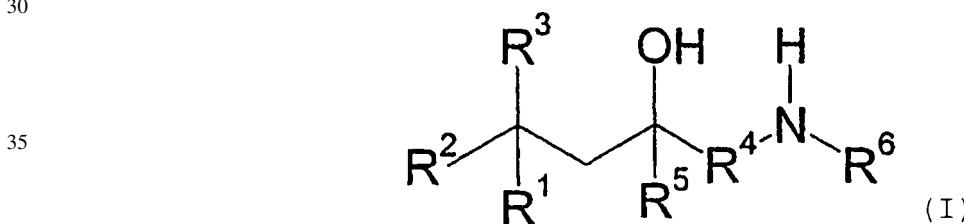


15 (b') hacer reaccionar el alcohol de la fórmula (VI) con el trimetilsilil-enol-éter derivado del piruvato de etilo, en presencia de un ácido de Lewis idóneo, en un disolvente apropiado, para obtener un cetoéster de la fórmula (III)



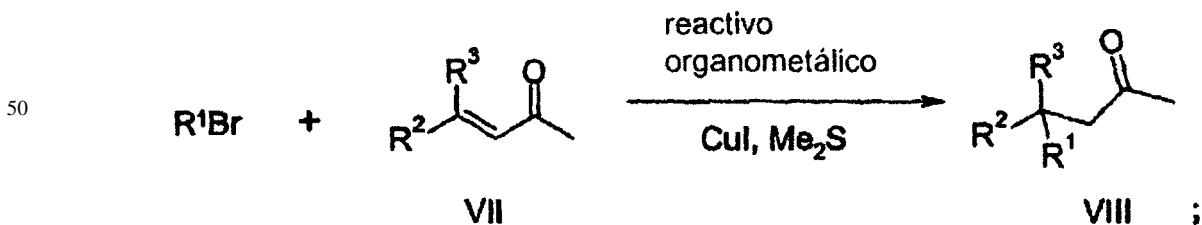
y efectuar los pasos (b), (c) y (d), tal como se han descrito anteriormente.

La invención proporciona además un método para la obtención un compuesto de la fórmula (I)



40 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos anteriormente y R^4 es CH_2 , el método consiste en:

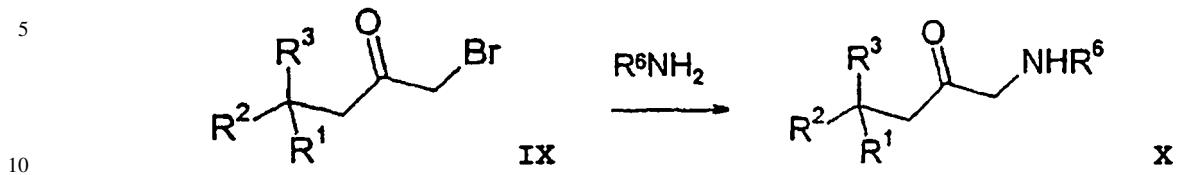
45 (a) hacer reaccionar un bromuro de arilo o heteroarilo con un reactivo organometálico idóneo en un disolvente apropiado y tratar el anión resultante con una solución de yoduro cuproso en sulfuro de dimetilo y después con una metil-vinil-cetona de la fórmula (VII) que lleva los sustituyentes R^2 y R^3 para formar una metil-cetona de la fórmula (VIII)



(b) hacer reaccionar la metil-cetona de la fórmula (VIII) con un agente bromante idóneo para obtener una bromo-cetona de la fórmula (IX)



(c) hacer reaccionar la bromocetona de la fórmula (IX) con una amina R^6NH_2 en un disolvente apropiado para obtener una aminocetona de la fórmula (X)



y (d) hacer reaccionar la aminocetona de la fórmula (X) con R^5M , en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente apropiado para obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 es CH_2



Descripción detallada de la invención

25 Definición de los términos y convenciones que se usan

Los términos que no se definen específicamente tendrán los significados que los expertos en la materia les atribuirán a la luz de la presente publicación y el contexto. Sin embargo, tal como se emplean en la descripción y reivindicaciones anexas, a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen significados que se definen a continuación y se les aplican las convenciones siguientes.

A. Nomenclatura química, términos y convenciones

35 En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo después del resto, por ejemplo, alquilo C_1-C_{10} significa un resto o grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "inferior" aplicado a cualquier resto que contenga carbonos significa un resto que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, si fuera apropiado para el resto (es decir, un resto cíclico tiene que tener por lo menos 3 átomos para poder constituir un anillo). En general, para los restos que tienen dos o más subgrupos, el resto que se nombra en último lugar es el punto de unión del conjunto, por ejemplo, "alquilarilo" significa un resto monovalente de la fórmula Alk-Ar-, mientras que "arilalquilo" significa un resto monovalente de la fórmula Ar-Alk- (en la que Alk es un resto alquilo y Ar es un resto arilo). Además, el uso de un término que designa un resto monovalente, cuando parece apropiado el uso de un resto divalente, deberá entenderse que designa al resto divalente correspondiente y viceversa. A menos que se indique lo contrario se da por supuesto y se cumple en todas las fórmulas y restos que se cumplen las definiciones convencionales de los términos de control y de valencias convencionales de átomos estables.

40 Los términos "alquilo" o "grupo alquilo" significan un resto hidrocarburo alifático monovalente, de cadena lineal o ramificada. Este término se exemplifica mediante restos tales como el metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (tert-butilo) y similares. Puede abreviarse con "Alk".

45 Los términos "alquenilo" o "resto alquenilo" significan un resto hidrocarburo alifático monovalente de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Este término se ilustra con restos tales como el etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, decenilo y similares.

50 Los términos "alquinilo" o "resto alquinilo" significan un resto hidrocarburo alifático monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Este término se ilustra con restos tales como el etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo, decinilo y similares.

55 Los términos "alquileno" o "resto alquileno" significan un resto hidrocarburo alifático divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene el número indicado de átomos de carbono. Este término se ilustra con restos tales como el metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares y puede designar de modo alternativo y equivalente con -(alquil)-.

60 Los términos "alquenileno" o "resto alquenileno" significan un resto hidrocarburo alifático divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene el número indicado de átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Este término se ilustra con restos tales como el etenileno, propenileno, n-butenileno y similares y puede designarse de modo alternativo y equivalente mediante -(alquenil)-.

Los términos “alquinileno” o “resto alquinileno” significan un resto hidrocarburo alifático divalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Este término se ilustra mediante restos tales como el etinileno, propinileno, n-butinileno, 2-butinileno, 3-metilbutinileno, n-pentinileno, heptinileno, octinileno, decinileno y similares y puede denotarse de modo alternativo y equivalente mediante -(alquinil)-.

5 Los términos “alcoxi” o “resto alcoxi” significan un resto monovalente de la fórmula Alk-O-, en la que Alk es un grupo alquilo. Este término se ilustra con restos tales como el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxy y similares.

10 Los términos “ariloxi”, “resto ariloxi”, significan un resto monovalente de la fórmula Ar-O-, en la que Ar es arilo. Este término se ilustra con restos tales como el fenoxi, naftoxi y similares.

15 Los términos “alquilcarbonilo”, “resto alquilcarbonilo”, “alcanoflo” o “resto alcanoílo” significan un resto monovalente de la fórmula Alk-C(O)-, en la que Alk es alquilo o hidrógeno.

15 Los términos “arilcarbonilo”, “resto arilcarbonilo”, “aroílo” o “resto aroílo” significan un resto monovalente de la fórmula Ar-C(O)-, en la que Ar es arilo.

20 Los términos “acilo” o “resto acilo” significan un resto monovalente de la fórmula R-C(O)-, en la que R es un sustituyente elegido entre hidrógeno y un sustituyente orgánico. Los sustituyentes ejemplares incluyen al alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo, heteroarilalquilo y similares. Como tales, los términos abarcan a los restos alquil-carbonilo y a los restos aril-carbonilo.

25 Los términos “acilamino” o “resto acilamino” significan un resto monovalente de la fórmula RC(O)N(R)-, en la que cada R es un sustituyente elegido entre hidrógeno y un grupo sustituyente.

30 Los términos “alcoxicarbonilo” o “resto alcoxicarbonilo” significan un resto monovalente de la fórmula Alk-O-C(O)-, en la que Alk es alquilo. Los grupos alcoxicarbonilo ilustrativos incluyen al metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butiloxicarbonilo y similares.

30 Los términos “alquilcarboniloxi” o “resto alquilcarboniloxi” o “alcanoiloxi” o “resto alcanoiloxi” significan un resto monovalente de la fórmula Alk-C(O)O-, en el que Alk es alquilo.

35 Los términos “arilcarboniloxi” o “resto arilcarboniloxi” o “aroiloxi” o “resto aroiloxi” significan un resto monovalente de la fórmula Ar-C(O)O-, en la que Ar es arilo.

40 Los términos “alquilaminocarboniloxi” o “resto alquilaminocarboniloxi” significan un resto monovalente de la fórmula R₂NC(O)O-, en la que R con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo inferior.

45 Los términos “alcoxicarbonilamino” o “resto alcoxicarbonilamino” significan un resto monovalente de la fórmula R-OC(O)NH-, en la que R es alquilo inferior.

45 Los términos “alquilcarbonilamino” o “resto alquilcarbonilamino” o “alcanoilamino” o “resto alcanoilamino” significan un resto monovalente de la fórmula Alk-C(O)NH-, en la que Alk es alquilo. Los grupos alquilcarbonilamino ilustrativos incluyen al acetamido (CH₃C(O)NH-).

50 Los términos “alquilaminocarboniloxi” o “resto alquilaminocarboniloxi” significan un resto monovalente de la fórmula Alk-NHC(O)O-, en la que Alk es alquilo.

50 Los términos “amino” o “resto amino” significan un resto -NH₂.

55 Los términos “alquilamino” o “resto alquilamino” significan un resto monovalente de la fórmula (Alk)NH-, en la que Alk es alquilo. Los ejemplos de restos alquilamino incluyen al metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, tert-butilamino y similares.

55 Los términos “dialquilamino” o “resto dialquilamino” significan un resto monovalente de la fórmula (Alk)(Alk)N-, en la que cada Alk es con independencia alquilo. Los ejemplos de restos dialquilamino incluyen al dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, etilpropilamino y similares.

60 Los términos “amino sustituido” o “resto amino sustituido” significan un resto monovalente de la fórmula -NR₂, en la que cada R con independencia de su aparición es un sustituyente elegido entre hidrógeno y los sustituyentes especificados (pero los dos R no pueden ser hidrógeno a la vez). Los ejemplos de sustituyentes incluyen al alquilo, alcanoílo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo, heteroarilalquilo y similares.

65 Los términos “alcoxicarbonilamino” o “resto alcoxicarbonilamino” significan un resto monovalente de la fórmula Alk-OC(O)NH-, en la que Alk es alquilo.

ES 2 276 038 T3

Los términos “ureido” o “resto ureido” significan un resto monovalente de la fórmula $R_2NC(O)NH^-$, en la que cada R con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo.

Los términos “halógeno” o “resto halógeno” significan un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término “halógeno” significa también que uno o varios átomos de hidrógeno de un grupo se han reemplazado por átomos de halógeno.

10 Los términos “haloalquilo” o “resto haloalquilo” significan un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, en el que uno o varios átomos de hidrógeno se han reemplazado con independencia entre sí por átomos de halógeno. Este término se ilustra con restos tales como el clorometilo, 1,2-dibromoetilo, 1,1,1-trifluorpropilo, 2-yodobutilo, 1-cloro-2-bromo-3-fluorpentilo y similares.

15 Los términos “alquiltio” o “resto alquiltio” significan un resto monovalente de la fórmula $Alk-S^-$, en la que Alk es alquilo. Los ejemplos de estos restos incluyen al metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.

Los términos “sulfonilo” o “resto sulfonilo” significan un resto divalente de la fórmula $-SO_2^-$.

20 Los términos “sulfonilamino” o “resto sulfonilamino” significan un resto divalente de la fórmula $-SO_2NR^-$, en la que R es hidrógeno o un grupo sustituyente.

Los términos “aminosulfonilo” o “resto aminosulfonilo” significan un resto monovalente de la fórmula $NR_2SO_2^-$, en la que cada R con independencia de su aparición es hidrógeno o un grupo sustituyente.

25 Los términos “carbociclo” o “resto carbocíclico” significan un resto alifático estable, monocíclico o policíclico, de 3 a 15 eslabones, monovalente o divalente, constituido exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, que puede tener uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones. A menos que se especifique lo contrario, el carbociclo puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. El término abarca al cicloalquilo (incluido el espirocicloalquilo), cicloalquileno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquinilo, cicloalquinileno y similares.

35 Los términos “cicloalquilo” o “resto cicloalquilo” significan un resto alifático saturado monovalente estable, monocíclico o policíclico de 3 a 15 eslabones, constituido exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, que puede tener uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones. A menos que se indique lo contrario, el anillo cicloalquilo puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornanilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares.

45 Los términos “cicloalquenilo” o “resto cicloalquenilo” significan un resto alifático monovalente estable, monocíclico o policíclico de 5 a 15 eslabones, que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones. A menos que se indique lo contrario, el anillo cicloalquenilo puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de restos cicloalquenilo incluyen al ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodeneno, norbornenilo, 2-metilciclopentenilo, 2-metilciclooctenilo y similares.

55 Los términos “cicloalquinilo” o “resto cicloalquinilo” significan un resto alifático monovalente estable, monocíclico o policíclico de 8 a 15 eslabones, que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 8 a 10 eslabones o bicíclico de 12 a 15 eslabones. A menos que se indique lo contrario, el anillo cicloalquinilo puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de restos cicloalquinilo incluyen al ciclooctinilo, ciclononinilo, ciclodecimilo, 2-metilciclooctinilo y similares.

60 Los términos “cicloalquileno” o “resto cicloalquileno” significan un resto alifático divalente estable, monocíclico o policíclico de 3 a 15 eslabones, que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones. A menos que se indique lo contrario, el anillo cicloalquileno puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de restos cicloalquileno incluyen al ciclopentileno y similares.

65 Los términos “cicloalquenileno” o “resto cicloalquenileno” significan un resto alifático divalente estable, monocíclico o policíclico de 5 a 15 eslabones, que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que consta solamente

de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones. A menos que se indique lo contrario, el anillo cicloalquenileno puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los 5 ejemplos de restos cicloalquenileno incluyen al ciclopentenileno, ciclohexenileno, cicloheptenileno, ciclooctenileno, ciclononenileno, ciclodenileno, norbornenileno, 2-metilciclopentenileno, 2-metilciclooctenileno y similares.

Los términos “cicloalquinileno” o “resto cicloalquinileno” significan un resto alifático divalente, monocíclico o policíclico de 8 a 15 eslabones, que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y que consta solamente 10 de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 8 a 10 eslabones o bicíclico de 12 a 15 eslabones. A menos que se indique lo contrario, el anillo cicloalquinileno puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los 15 ejemplos de restos cicloalquinileno incluyen al ciclooctinileno, cicloninileno, ciclodenileno, 2-metilciclooctenileno y similares.

Los términos “arilo” o “resto arilo” significan un resto carbocíclico aromático, monovalente o divalente, de 6 a 20 14 átomos de carbono, que tiene un solo anillo (p.ej. fenilo o fenileno) o anillos múltiples condensados (p.ej. naftilo o antranilo). A menos que se indique lo contrario, el anillo arilo puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo, naftilo, antrilo, 25 fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo y similares. Puede abreviarse con “Ar”.

Los términos “heteroarilo” o “grupo heteroarilo” significan un resto aromático monovalente estable, monocíclico 25 o policíclico de 5 a 14 eslabones, que puede tener uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un resto monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones, que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el o en los anillos, elegidos con independencia entre sí entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquier heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se indique lo contrario, el anillo heteroarilo puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los 30 ejemplos de restos heteroarilo preferidos incluyen al furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, azaindolizinilo, indolilo, azaindolilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, 35 furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, 40 bencisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cinolinilo, azacinolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

Los términos “heterociclo”, “grupo heterociclo”, “heterociclilo” o “grupo heterociclilo” significan un anillo no 45 aromático estable, monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 eslabones, que puede contener uno o varios anillos fusionados o anexos, con preferencia un anillo monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones, que tiene de uno a tres heteroátomos en el o en los anillos, elegidos con independencia entre sí entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquier heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se indique lo contrario, el anillo 50 heterociclilo puede estar unido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de heterociclos preferidos incluyen al pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidropiperazinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo y similares.

55 El término “compuestos de la invención” y las expresiones equivalentes abarcan a los compuestos de la fórmula (I) ya descrita anteriormente, incluidos los tautómeros, los profármacos, las sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos e hidratos de los mismos, cuando el contexto lo permita. En general y con preferencia, los compuestos de la invención y las fórmulas que designan a los compuestos de la invención se entienden de modo que incluyan solamente a los compuestos estables de los mismos y excluyan a los compuestos inestables, incluso cuando un compuesto inestable pudiera considerarse que está literalmente contemplado en la fórmula del compuesto. De igual manera, en referencia a los compuestos intermedios, tanto si están reivindicados como tales o no, se pretende abarcar también a sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita. Por motivos de claridad, los casos concretos cuando el contexto lo permite se indican algunas veces en el texto, pero estos casos son meramente ilustrativos y no 60 se pretende excluir otros casos, cuando el contexto lo permita.

65 Los términos “opcional” y “opcionalmente” significan que el acontecimiento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir o no y que la descripción incluye a los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre

y aquellos en los que no ocurre. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el resto arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto a los restos arilo sustituidos como a los restos arilo que no tienen sustituyentes.

- 5 Los términos “compuesto estable” o “estructura estable” significan un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento en un grado de pureza útil, desde la mezcla reaccionante y formulación hasta el agente terapéutico o diagnóstico eficaz. Por ejemplo, un compuesto que tenga una “valencia oscilante” o sea un carbanión no es un compuesto contemplado por la invención.
- 10 El término “sustituido” significa que uno o varios hidrógenos de un átomo de un grupo o de un resto, tanto si se designa específicamente como no, se sustituye por una selección entre el grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo y de que con la sustitución se forme un compuesto estable. Si el enlace de un sustituyente se representa atravesando el enlace que une a dos átomos del anillo, entonces tal sustituyente podrá estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo 15 del compuesto al que está unido, entonces dicho sustituyente podrá estar unido mediante cualquiera de sus átomos. Por ejemplo, cuando el sustituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, y no se especifica lo contrario, dicho resto piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención mediante cualquier átomo de dicho resto piperazinilo, piperidinilo, o tetrazolilo. En general, cuando un sustituyente o resto aparece más 20 de una vez en un compuesto o estructura, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones. Por ejemplo, si se representa un resto sustituido de 0 a 2 veces por R^5 , entonces dicho grupo estará opcionalmente sustituido como máximo por dos resto R^5 y en cada aparición R^5 se elige con independencia de la enumeración de los R^5 posibles. Sin embargo, tales combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles cuando tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.
- 25 En una forma específica de ejecución, el término “en torno a” o “aproximadamente” significa dentro del 20%, con preferencia dentro del 10% y con mayor preferencia dentro del 5% de un valor o intervalo determinados.

El rendimiento de cada una de las reacciones descritas se expresa como porcentaje del rendimiento teórico.

30 **B. Sal, profármaco, derivado y solvato: términos y convenciones**

Los términos “profármaco” o “derivado profármaco” significan un derivado unido mediante enlace covalente o un vehículo del compuesto original o de la sustancia farmacológica activa, que sufre por lo menos una cierta transformación antes de desplegar su o sus efectos farmacológicos. En general, tales profármacos tienen grupos susceptibles de 35 descomposición metabólica y se transforman rápidamente “*in vivo*” para regenerar el compuesto original, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre y en general incluyen a los ésteres y análogos de amida de los compuestos originales. El profármaco se formula con los objetivos de una mejor estabilidad química, mejor tolerancia y aceptación en los pacientes, mejor biodisponibilidad, prolongada duración de la acción, mejor selectividad del órgano, mejor formulación (p.ej. mejor solubilidad en agua) y/o menos efectos secundarios (p.ej. toxicidad).

40 En general, los profármacos tienen por sí mismos una actividad biológica débil o nula y son estables en condiciones normales. Los profármacos pueden obtenerse fácilmente a partir de los compuestos originales empleando métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo los descritos en “A Textbook of Drug Design and Development” de Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (coord.), editorial Gordon & Breach, 1991; sobre todo el capítulo 5: “Design and Applications 45 of Prodrugs”; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (coord.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (coord.), editorial Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder y col. (coord.), vol. 42, Academic Press, 1985, en particular las pp. 309-396; Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5^a ed., M. Wolff (coord.), John Wiley & Sons, 1995, en particular el vol. 1 y pp. 172-178 y pp. 949-982; Prodrugs as Novel 50 Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (coord.), Am. Chem. Soc., 1975; y Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (coord.), Elsevier, 1987.

55 El término “profármaco farmacéuticamente aceptable” empleado aquí significa un profármaco de un compuesto de la invención, que, dentro del alcance del sano criterio médico, es idóneo para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores, sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas ni otros efectos similares, tomando en consideración la relación razonable entre beneficio y riesgo y es eficaz para el uso pretendido, así como sus formas zwitteriónicas, suponiendo que sean posibles.

60 El término “sal” significa una forma iónica del compuesto original o el producto de reacción del compuesto original con un ácido o una base idóneos, para obtener la sal de ácido o la sal de base del compuesto original. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contengan un resto básico o ácido aplicando métodos químicos convencionales. En general, las sales se obtienen por reacción del compuesto original base o ácido libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o de la base inorgánicos u orgánicos formadores de sales deseados, en un disolvente idóneo o en combinaciones de varios disolventes.

65 El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa la sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance del sano criterio médico, es idóneo para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o de animales inferiores sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas ni otros efectos similares, tomando en consideración la relación razonable entre beneficio y riesgo y, normalmente soluble o dispersable en aceite o en agua, es

eficaz para el uso pretendido, así como sus formas zwitteriónicas, suponiendo que sean posibles. El término incluye las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal, por ello en la práctica el uso de la forma sal es preferible al uso de la forma base. La relación de sales idóneas puede encontrarse 5 p.ej. en S.M. Birge y col., J. Pharm. Sci. 66, pp. 1-19, 1977.

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido, y que se forman por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido 10 yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoracético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido 15 aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido 20 glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido 25 malónico, ácido mandélico, ácido mesitlenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 30 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pírico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido 35 succínico, ácido sulfánlico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

El término “sales de adición de base farmacéuticamente aceptables” significa aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres de los ácidos libres y que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido, que se forman por reacción con bases inorgánicas, como puedan ser el amoníaco o los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de amonio o de un catión metálico, por ejemplo sodio, potasio, litio, calcio, 25 magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son especialmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas que incluyen a las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la metilamina, la dimetilamina, la trimetilamina, la etilamina, la dietilamina, la trietilamina, la isopropilamina, 30 la tripropilamina, la tributilamina, la etanolamina, la dietanolamina, el 2-dimetilaminoetanol, el 2-dietilaminoetanol, la diciclohexilamina, la lisina, la arginina, la histidina, la cafeína, la hidrabamina, la colina, la betaína, la etilenodiamina, la glucosamina, metilglucamina, la teobromina, las purinas, la piperazina, la piperidina, la N-etylpiridina, los 35 compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, la piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, la diciclohexilamina, la dibencilamina, la N,N-dibencilfenetilamina, la 1-efenamina, la N,N'-dibenciletilenodiamina, las resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas no tóxicas especialmente preferidas son la isopropilamina, la dietilamina, la etanolamina, la trimetilamina, la diciclohexilamina, la colina y la cafeína.

El término “solvato” significa la asociación física de un compuesto con una o varias moléculas de disolvente o un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. Esta asociación física puede implicar grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el puente de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo, cuando una o varias moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. En general, los disolventes elegidos no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los solvatos abarcan tanto a los solvatos de fase en solución y a los solvatos aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen a los hidratos, etanolatos, metanolatos 45 y similares.

El término “hidrato” significa un solvato, en el que la o las moléculas de disolvente son de H_2O .

Los compuestos de la presente invención que se describen a continuación incluyen a la base o al ácido libres 50 de los mismos, a sus sales, solvatos y profármacos y pueden incluir en su estructura a átomos de azufre oxidado o átomos de nitrógeno cuaternizado, aunque no se mencione o no se muestre explícitamente, en especial las formas farmacéuticamente aceptable de los mismos. Tales formas, en especial las formas farmacéuticamente aceptables, están contempladas en las reivindicaciones anexas.

55 C. Isómeros: términos y convenciones

El término “isómero” significa compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por tanto, el mismo peso molecular, pero difieren en el ordenamiento o configuración de estos átomos en el espacio. El término incluye a los estereoisómeros y a los isómeros geométricos.

El término “estereoisómero” significa un isómero estable que tiene por lo menos un átomo quiral o una rotación 60 restringida que da lugar a planos disíméticos perpendiculares (p.ej. ciertos bifenilos, compuestos ajenos y espiro) y pueden rotar el plano de la luz polarizada. Debido a que en los compuestos de la invención pueden existir centros asimétricos y demás estructura química que dan lugar a isomería óptica, la invención contempla a los estereoisómeros 65 y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención y sus sales incluyen a los átomos de carbono asimétricos y, por ello, pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y en forma de mezclas de enantiómeros y de diastereómeros. Tales compuestos suelen obtenerse en forma de mezclas racémicas. Sin embargo, si se desea, dichos compuestos pueden obtenerse o aislarse en forma de isómeros ópticos puros, es decir, en forma de enantiómeros

o diastereómeros individuales o en forma de mezclas enriquecidas en uno de los estereoisómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se obtienen por síntesis a partir de materiales ópticamente activos que contienen los centros quirales deseados o por obtención de mezclas de enantiómeros y posterior separación y recristalización de los mismos, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quiral o separación directa de los enantiómeros en 5 columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de una estereoquímica especial son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación y resolverse por técnicas bien conocidas de química orgánica.

El término “enantiómeros” significa un par de isómeros ópticos, que son imágenes en el espejo, no superponibles, 10 uno de otro.

Los términos “diastereoisómeros” o “diastereómeros” significan estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro.

15 Los términos “mezcla racémica” o “racemato” significan una mezcla que contiene partes iguales de los enantiómeros individuales.

El término “mezcla no racémica” significa una mezcla que contiene partes desiguales de los enantiómeros individuales.

20 El término “isómero geométrico” significa un isómero estable que da lugar a una libertad restringida de rotación alrededor de los dobles enlaces (p.ej. el cis-2-buteno y el trans-2-buteno) o a una estructura cíclica (el cis-1,3-diclorociclobutano y el trans-1,3-diclorociclobutano). Dado que los dobles enlaces (olefínicos) carbono-carbono, los dobles enlaces C=N, las estructuras cíclicas y similares pueden estar presentes en los compuestos de la invención, la invención contempla cada uno de los diversos isómeros geométricos estables y las mezclas de los mismos que resultan del ordenamiento de los sustituyentes alrededor de estos dobles enlaces y dentro de estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se designa empleando la convención cis/trans o utilizando el sistema E (= trans) y Z (= cis), en el que el término “E” significa sustituyentes de orden superior dispuestos en lados opuestos del doble enlace y “Z” significa sustituyentes de orden superior dispuestos en el mismo lado del doble enlace. Un debate amplio sobre la 25 isomería E y Z se puede encontrar en J. March: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4^a ed., editorial John Wiley & Sons, 1992. Diversos de los ejemplos que siguen son isómeros E individuales, isómeros Z individuales o mezclas de isómeros E/Z. La determinación de los isómeros E y Z puede realizarse mediante métodos analíticos, por ejemplo la cristalográfia de rayos X, la RMN-H¹ y la RMN-C¹³.

30 35 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautómera. Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la invención incluyen a todos los tautómeros.

En general están contempladas todas las formas tautómeras, isómeras y mezclas, tanto de isómeros geométricos individuales como de isómeros ópticos o las mezclas racémicas y las no racémicas de un compuesto o estructura, a 40 menos que la estereoquímica específica o la forma isómera esté específicamente indicada en el nombre o la estructura del compuesto.

D. Administración farmacéutica, diagnóstico y tratamiento: términos y convenciones

45 El término “paciente” incluye tanto a los seres humanos como a los mamíferos no humanos.

El término “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto según la invención que, en el contexto de su administración o uso, es suficiente para lograr el efecto o resultado apetecido. En función del contexto, el término cantidad eficaz puede incluir o ser sinónimo de una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad eficaz para el 50 diagnóstico.

55 Los términos “cantidad farmacéuticamente eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto según la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesite, es suficiente para producir el tratamiento del estado patológico, condición o trastorno, al que se destinan los compuestos. Tal cantidad deberá ser suficiente para inducir la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente, que está siendo atendido por un investigador o un facultativo. La cantidad de un compuesto según la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de trastorno o estado sólido a tratar y su severidad, los fármacos empleados en combinación con o simultáneamente con los compuestos de la invención y la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente. Los expertos en la materia podrán determinar dicha cantidad terapéuticamente eficaz de forma habitual, tomando en consideración sus propios conocimientos, la técnica anterior y esta solicitud.

60 65 El término “cantidad eficaz para el diagnóstico” significa una cantidad de un compuesto según la invención que, cuando se utiliza en un método, aparato o ensayo de diagnóstico, es suficiente para lograr el efecto apetecido para el diagnóstico o la actividad biológica apetecida, necesaria para el método, aparato o ensayo de diagnóstico. Tal cantidad deberá ser suficiente para inducir la respuesta biológica o médica en un método, aparato o ensayo de diagnóstico, que puede incluir una respuesta biológica o médica en un paciente o en un tejido o sistema “*in vitro*”, que está siendo

controlado por un científico o un facultativo. La cantidad de un compuesto según la invención que constituye una cantidad eficaz para el diagnóstico variará en función de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, el método, aparato o ensayo de diagnóstico aplicado, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración de administración, 5 los fármacos y otros compuestos empleados en combinación con o de modo simultáneo con los compuestos de la invención y, si un paciente es el sujeto de una administración para el diagnóstico, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el seco y la dieta del paciente. Los expertos en la materia podrán determinar la cantidad eficaz para el diagnóstico en base a sus propios conocimientos, a la técnica anterior y esta solicitud.

10 El término “modular” significa la capacidad de un compuesto de alterar la función de un receptor de glucocorticoides, por ejemplo, mediante la fijación, la estimulación o la inhibición de las respuestas funcionales de receptores de glucocorticoides.

15 En el contexto de la descripción de los compuestos según la invención, el término “modulador” significa un compuesto que modula la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los moduladores incluyen, pero no se limitan a: agonistas, agonistas parciales, antagonistas y antagonistas parciales.

20 El término “agonista” en el contexto de la descripción de los compuestos según la invención significa un compuesto que, cuando se fija sobre un receptor de glucocorticoides, amplía o aumenta la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los agonistas incluyen a los agonistas parciales y los agonistas completos.

25 En el contexto de la descripción de los compuestos según la invención, el término “agonista completo” significa un compuesto que induce la respuesta estimuladora máxima en el receptor de glucocorticoides, incluso cuando no están presentes receptores libres (desocupados) de glucocorticoides.

En el contexto de la descripción de los compuestos según la invención, el término “agonista parcial” significa un compuesto que es incapaz de inducir la respuesta estimuladora máxima en el receptor de glucocorticoides, incluso en concentraciones suficientes para saturar a los receptores de glucocorticoides presentes.

30 En el contexto de la descripción de los compuestos según la invención, el término “antagonista” significa un compuesto que directa o indirectamente inhibe o suprime la función de los receptores de glucocorticoides. Como tales, los antagonistas incluyen a los antagonistas parciales y a los antagonistas completos.

35 En el contexto de la descripción de los compuestos según la invención, el término “antagonista completo” significa un compuesto que induce la respuesta inhibidora máxima en el receptor de glucocorticoides, incluso cuando están presentes receptores libres (desocupados) de glucocorticoides.

40 En el contexto de la descripción de los compuestos según la invención, el término “antagonista parcial” significa un compuesto que es incapaz de inducir la respuesta inhibidora máxima en el receptor de glucocorticoides, incluso en concentraciones suficientes para saturar a los receptores de glucocorticoides que están presentes.

Los términos “tratar” o “tratamiento” significan el tratamiento de un estado patológico en un paciente e incluyen:

45 (i) impedir la aparición del estado patológico en un paciente, en particular, cuando tal paciente está predisposto genéticamente o del modo que sea a contraer tal estado patológico, pero que todavía no se le ha diagnosticado que lo tenga;

50 (ii) inhibir o mejorar el estado patológico en un paciente, es decir, detener o reducir su desarrollo; o

(iii) aliviar el estado patológico en un paciente, es decir, producir la regresión o la curación del estado patológico.

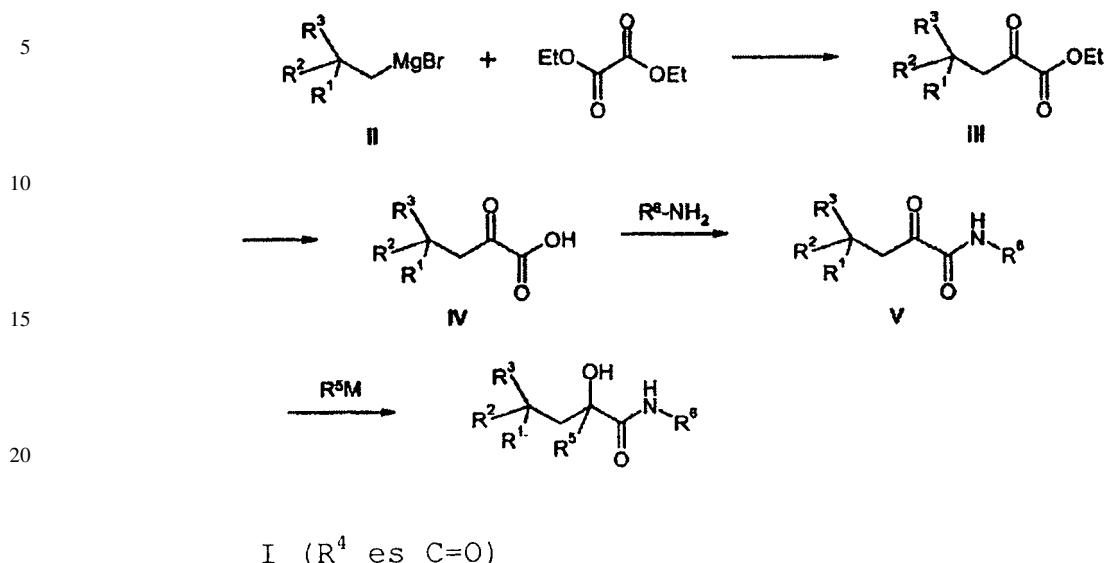
Métodos generales de síntesis

55 La invención proporciona también procesos para la obtención de compuestos de la fórmula (I). En todos los esquemas, a menos que se indique otra cosa, los sustituyentes de R^2 a R^6 en las fórmulas que siguen tienen los significados definidos para los sustituyentes de R^1 a R^6 en la fórmula (I) de la invención ya descrita anteriormente. Los compuestos intermedios empleados para la obtención de los compuestos de la invención son productos comerciales o compuestos que se obtienen fácilmente por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen.

60 Las condiciones y tiempos óptimos de reacción pueden variar en función de los reactivos concretos que se empleen. A menos que se indique otra cosa, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción podrán elegirse fácilmente según el criterio de los expertos en la materia. Los procedimientos concretos se describen en la siguiente sección de los ejemplos. Normalmente puede hacerse el seguimiento del progreso de la reacción por cromatografía de capa fina (CCF), si se desea, y los compuestos intermedios y los productos pueden purificarse por cromatografía a través de gel de sílice y/o por recristalización.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^4 es $C=O$ pueden obtenerse por el método descrito en el esquema I.

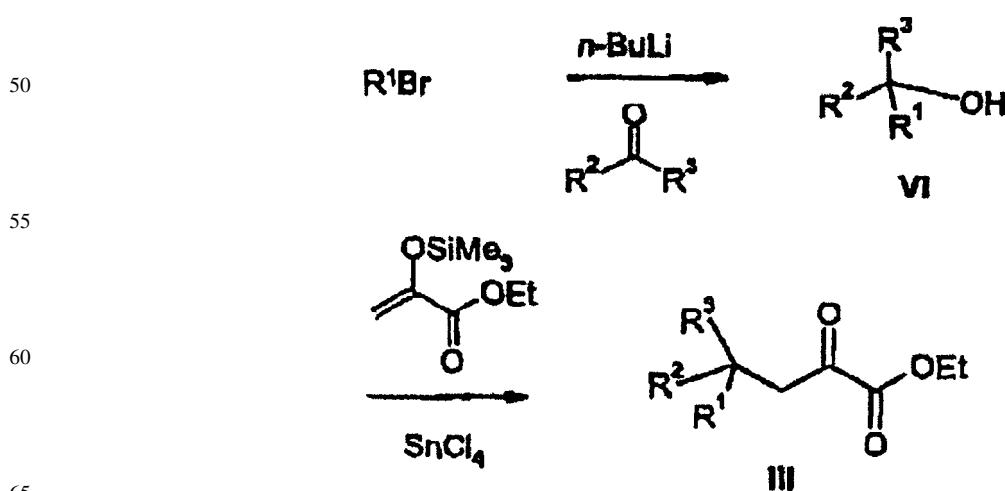
Esquema I



Según este método se hace reaccionar un éster oxalato, con preferencia el oxalato de dietilo, con un haluro de alquil-magnesio, que lleva los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 (II). Estos haluros de alquil-magnesio o reactivos de Grignard son bien conocidos en la técnica y se obtienen fácilmente por reacción de los correspondientes haluros de alquilo con magnesio metálico, en un disolvente idóneo, por ejemplo éter o THF, en condiciones anhidras. Se hidroliza el cetoéster (III) resultante, por ejemplo por ebullición a reflujo con una base acuosa, tal como el hidróxido potásico, en un co-disolvente idóneo, por ejemplo el metanol. Se hace reaccionar el ceto-ácido resultante (IV) con una amina que lleve el sustituyente R^6 en condiciones estándar, bien conocidas, de la técnica (véase, por ejemplo, M. Bodanszky: *The Practice of Peptide Synthesis* (editorial Springer; 1984). Por ejemplo, se puede convertir el ácido carboxílico en un cloruro de ácido con un agente activador, por ejemplo el cloruro de tionilo, en un disolvente idóneo, por ejemplo la dimetilacetamida y posterior reacción del cloruro de ácido con R^6NH_2 . Despues se hace reaccionar la cetoamida resultante (V) con un reactivo organometálico idóneo R^5M , en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, es decir un reactivo de organolitio o un haluro de alquilmagnesio que lleve el sustituyente R^5 , para obtener el compuesto deseado de la fórmula (I), en la que R^4 es $C=O$.

Una estrategia alternativa que puede utilizarse para obtener el compuesto intermedio cetoéster del esquema anterior se describe en el esquema II.

Esquema II



ES 2 276 038 T3

Según este método se hace reaccionar un bromuro de arilo (R^1Br) con un reactivo organometálico, por ejemplo el n-butil-litio, en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, con preferencia a $-78^{\circ}C$. Se hace reaccionar el anión resultante con una cetona que lleve los sustituyentes R^2 y R^3 para obtener el alcohol que lleva los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 (VI). Se hace reaccionar este alcohol con un silyl-enol-éter derivado del piruvato de etilo, en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo el cloruro estánnico, en un disolvente apropiado, por ejemplo el cloruro de metileno entre $-78^{\circ}C$ y $-50^{\circ}C$ para obtener el compuesto intermedio cetoéster que lleva los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 (III). La obtención de los silyl-enol-éteres ya es conocida en la técnica, por ejemplo se hace reaccionar el piruvato de etilo con el trifluorometilsulfonato de trimetilsililo en un disolvente apropiado, por ejemplo el cloruro de metileno.

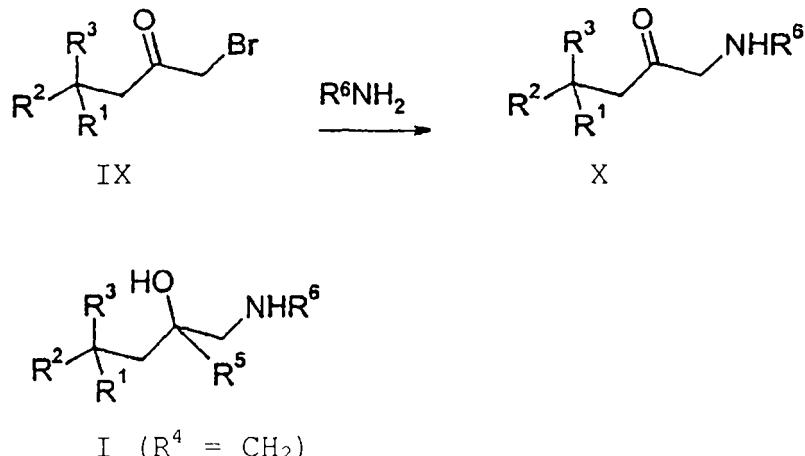
10

Compuestos de la fórmula (I), en la que R^4 es CH_2 pueden obtenerse por el método descrito en el esquema III.

15

Esquema III

20



25

30

35

Según este método se trata el bromuro de arilo o heteroarilo R^1Br con un reactivo organometálico, por ejemplo el n-butil-litio, en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, a $-78^{\circ}C$. Se somete el anión resultante a la adición de una metil-vinil-cetona que lleve los sustituyentes R^2 y R^3 (VII), por ejemplo, tratándolo con yoduro cuproso en sulfuro de dimetilo y después con clorotrimetil-silano y la cetona. La metilcetona (VIII) resultante se bromea por reacción con un agente bromante idóneo, por ejemplo el tribromuro de benciltrimetilamonio, en un disolvente apropiado, por ejemplo el cloruro de metileno. Se hace reaccionar la bromocetona (IX) resultante con una amina que lleve el sustituyente R^6 en un disolvente apropiado, por ejemplo el acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, obteniéndose la correspondiente aminocetona (X). Por tratamiento de la aminocetona (X) resultante con un reactivo organometálico idóneo R^5M , en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, es decir, un reactivo de organolitio o un haluro de alquilmagnesio que lleve el sustituyente R^5 , se obtiene el compuesto deseado de la fórmula (I), en la que R^4 es CH_2 .

Con el fin de facilitar la comprensión de esta invención se presentan los ejemplos siguientes. La finalidad de estos ejemplos es la ilustrar las formas de ejecución de esta invención y con ellos no se pretende limitar el alcance de la invención en modo alguno, ya que, tal como advertirán los expertos en la materia, los reactivos o condiciones concretos pueden modificarse en función de los compuestos individuales que se buscan. Los compuestos de partida que se utilizan son productos comerciales o compuestos que los expertos en química orgánica pueden obtener fácilmente a partir de productos comerciales.

55

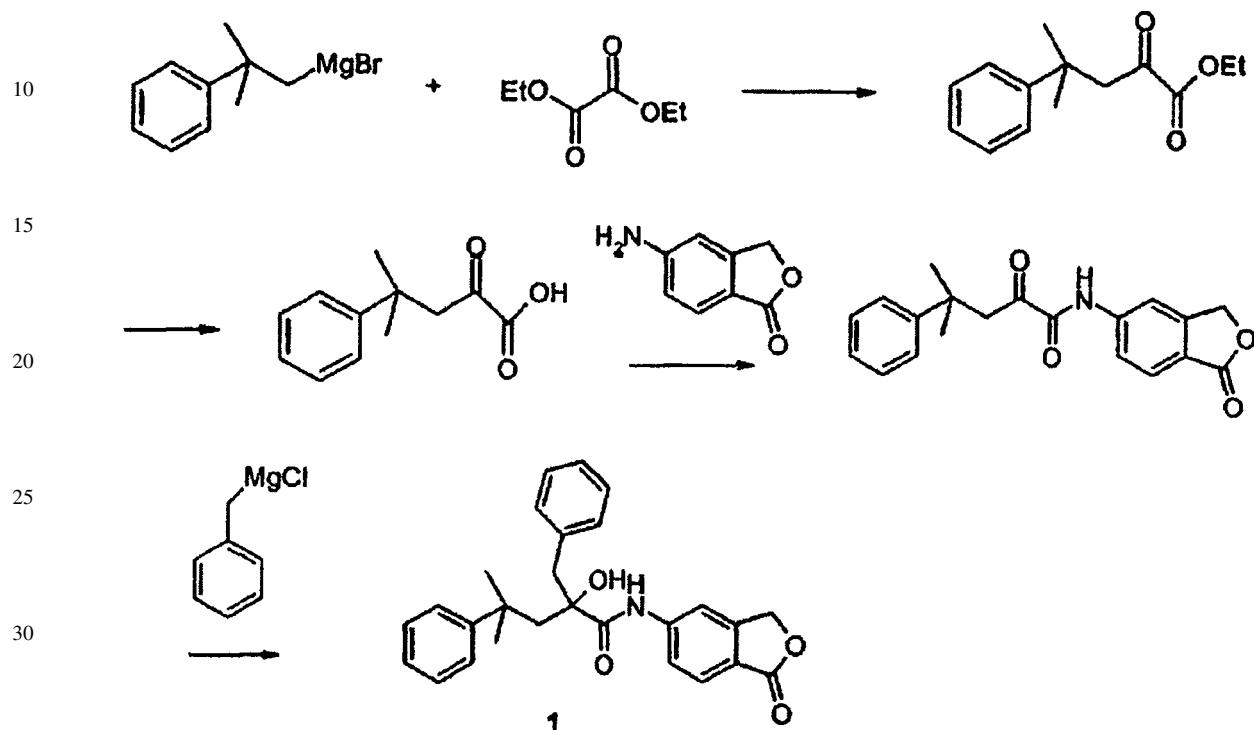
60

65

Ejemplos experimentales

Ejemplo 1

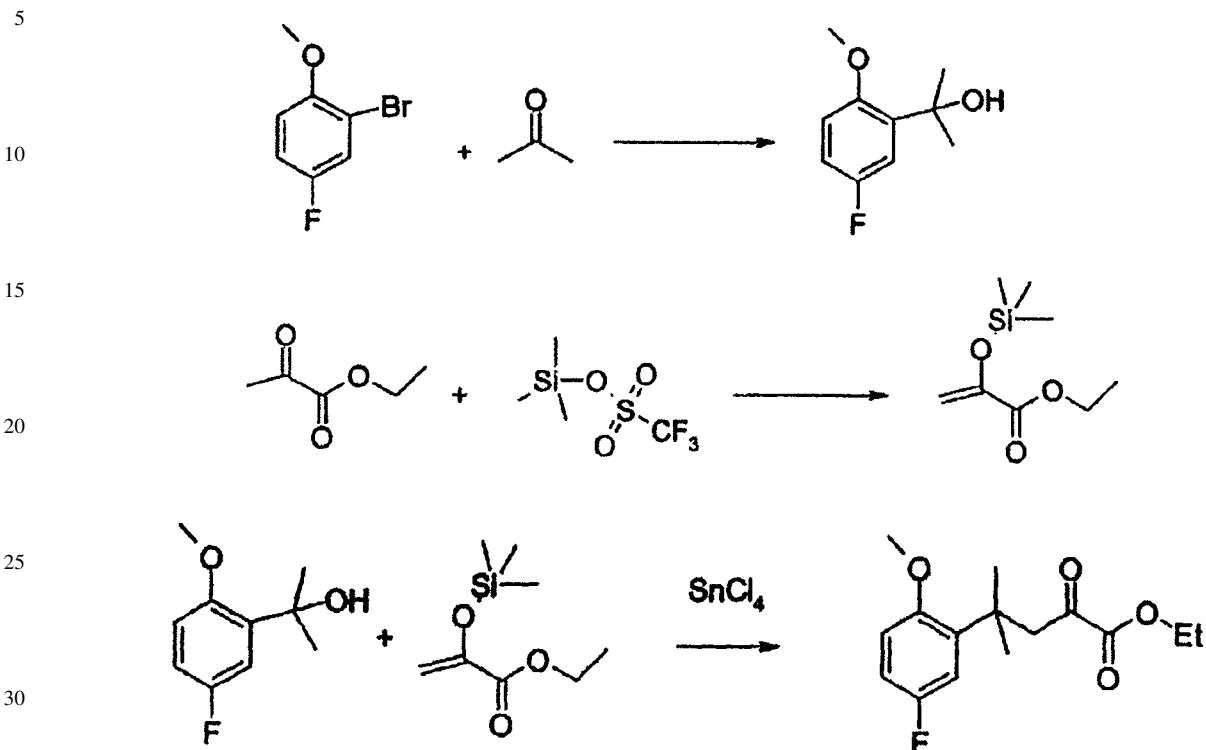
5 Síntesis de la (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico



- 35 Se añade el bromuro de 2-fenil-2,2-dimetiletilmagnesio (10 mmoles, 20 ml de una solución 0,5 M en éter de dietilo) a una solución de oxalato de dietilo (1,5 g, 10,5 mmoles) en THF anhídrico (20 ml) enfriado a -78°C y mantenido en atmósfera de argón. Después de 1 hora, la cromatografía CCF en hexanos-EtOAc (7:1) indica que se ha consumido la mayor parte del oxalato de dietilo. Se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con tres porciones de 50 ml de EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico anhídrico y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite viscoso, de color ligeramente marrón, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos, obteniéndose el 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo (1,1 g, 51%).
- 40 45 Se añade hidróxido potásico (1,6 g en 5 ml de agua, 28,2 mmoles) a una solución del anterior cetoéster (1,1 g, 4,7 mmoles) en MeOH (15 ml) y se mantiene la mezcla en ebullición a refluro durante 1 hora. Se enfriá la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra con vacío, se acidifica con HCl diluido, se extrae con tres porciones de 30 ml de cloruro de metileno, se seca con sulfato sódico anhídrico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoico (0,9 g, 93%).
- 50 55 A una solución del anterior cetoácido (0,1 g, 0,48 mmoles) en dimetilacetamida (5 ml), enfriada a -8°C, se le añade en atmósfera de argón el cloruro de tionilo (0,04 ml, 0,52 mmoles). Después de agitar durante 20 minutos a -4°C, se añade la 5-aminoftalida y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se trata la mezcla reaccionante con agua (50 ml) y se extrae con tres porciones de 50 ml de EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico anhídrico y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite viscoso ligeramente marrón que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos, de este modo se obtiene la (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoico (60%) en forma de sólido ligeramente amarillo, p.f. = 132°C-134°C.
- 60 65 A una solución de la anterior cetoamida (80 mg, 0,24 mmoles) en THF seco (5 ml) enfriada sobre hielo se le añade el cloruro de bencilmagnesio (0,26 ml de una solución 1 M en éter, 0,26 m moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 horas y después se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla con tres porciones de 10 ml de EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico anhídrico y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite viscoso, ligeramente marrón, que se purifica por CCF preparativa a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos-EtOAc (1:1), de este modo se obtiene el compuesto epografiado en forma de sólido ligeramente amarillo (31 mg).

Ejemplo 2

Síntesis del 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato de etilo



35 A una solución agitada del 2-bromo-4-fluoranisol (4,1 g, 20 mmoles) en THF anhídrico (40 ml) enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de argón se le añade el n-butil-litio (8,8 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 22 mmoles). Despues de agitar a -78°C durante 45 minutos se trata la mezcla reaccionante con acetona anhídrica (5 ml). Despues de 15 minutos se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla con tres porciones de 50 ml de cloruro de metileno. Se reúnen los extractos, se lavan con tres porciones de 25 ml de agua, se secan con sulfato sódico anhídrico y se evapora el disolvente, obteniéndose el 2-(5-fluor-2-metoxifenil)propan-2-ol en forma de aceite viscoso ligeramente marrón (rendimiento: 85%) que solidifica en reposo. Se utiliza el producto en bruto para la reacción siguiente sin más purificación.

40 Se añade una solución de trifluormetilsulfonato de trimetilsililo (9,52 ml, 52,5 mmoles) en cloruro de metileno anhídrico (10 ml) a una solución agitada y enfriada con hielo de piruvato de etilo (5,56 ml, 50 mmoles) y diisopropiletilamina (9,6 ml, 55 mmoles) en cloruro de metileno anhídrico (100 ml) durante un período de 15 minutos. Se agita la mezcla reaccionante sobre hielo durante 1,5 horas y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evapora el disolvente a temperatura ambiente y se trata el residuo con pentano anhídrico (200 ml) y se enfriá con hielo. Se filtra el sólido precipitado. Se recoge el líquido filtrado y se evapora el pentano, obteniéndose 2-trimetilsilanoloxiacrilato de etilo en forma de líquido ligeramente marrón (rendimiento: 90%). Se utiliza el producto en bruto para la reacción siguiente sin más purificación.

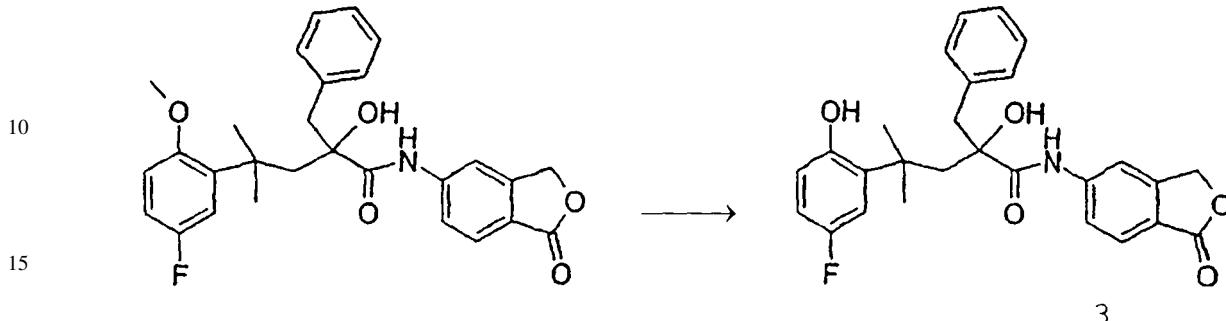
45 Se añade cloruro estánnico (5 ml de una solución 1 M en cloruro de metileno, 5 mmoles) a una solución agitada del 2-(5-fluor-2-metoxifenil)propan-2-ol (2,85 g, 15,5 mmoles) y 2-trimetilsilanoloxiacrilato de etilo (23,3 mmoles, 4,37 g) en cloruro de metileno anhídrico (45 ml) enfriada a -78°C. Despues de 7 horas con la temperatura mantenida dentro del intervalo de -78°C a -50°C, la CCF en hexanos-EtOAc (9:1) indica que sigue habiendo una cantidad significativa del material de partida sin reaccionar. Se añade más cloruro estánnico (5 ml de una solución 1 M en cloruro de metileno, 5 mmoles) estando la temperatura alrededor de -50°C. Despues de 2 horas se ha consumido todo el material de partida. Se trata la mezcla reaccionante con agua (100 ml), se agita durante 15 minutos y se diluye con cloruro de metileno. Se separa la capa de cloruro de metileno, se lava con dos porciones de 50 ml de agua, se seca con sulfato sódico anhídrico y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite ligeramente marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos y se recoge la fracción correspondiente a $R_f = 0,28$, obteniéndose el compuesto epigrafiado (35%) en forma de aceite ligeramente marrón.

50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 Se convierte este éster en la cetoamida por hidrólisis y reacción con la amina deseada y después la hidroxiamida deseada se hace reaccionar con un reactivo de Grignard apropiado, con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Síntesis de la 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico

5

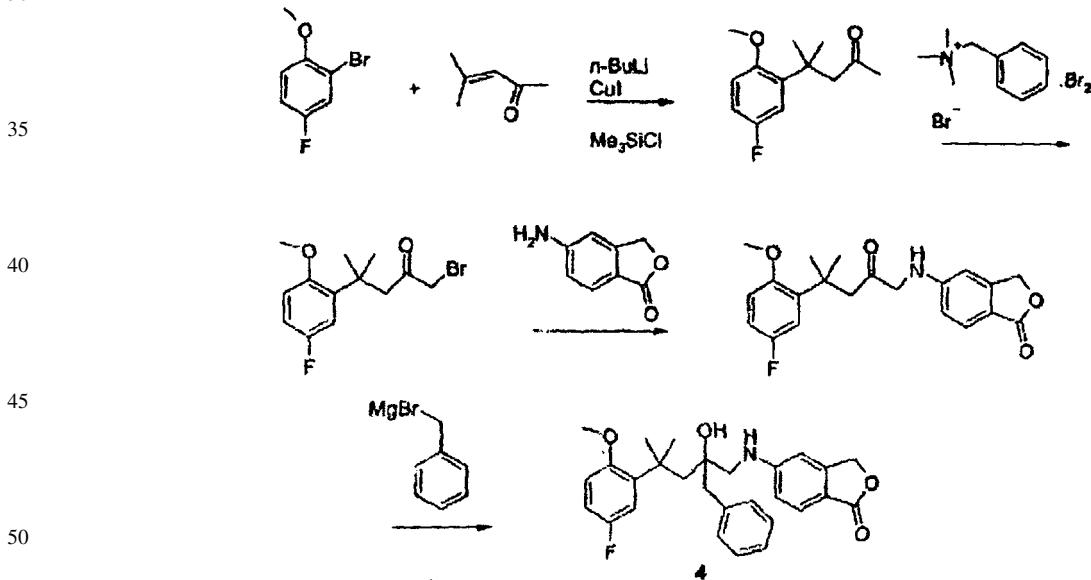


A una solución agitada de la (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico (25 mg, 0,053 mmoles) en cloruro de metileno anhídro (1 ml) y enfriada con hielo se le añade el tribromuro de boro (0,3 ml de una solución 1 M en cloruro de metileno, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y entonces se interrumpe la reacción con agua (5 ml). Se añade cloruro de metileno (25 ml), se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhídro y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite ligeramente marrón que se purifica por CCF preparativa, eluyendo con cloruro de metileno-EtOAc (9:1), de este modo se obtiene el compuesto epografiado en forma de sólido de color ligeramente crema.

Ejemplo 4

Síntesis de la 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona

30



A una solución agitada del 2-bromo-4-fluor-anisol (3,24 ml, 25 mmoles) en THF anhídro (40 ml), enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de argón, se le añade el n-butil-litio (17,2 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 27,5 mmoles). Después de agitar a -78°C durante 45 minutos se trata la mezcla reaccionante con una solución de yoduro cuproso en sulfuro de dimetilo (4,76 g en 15 ml, 25 mmoles) y se agita durante 15 minutos a -78°C. Entonces se le añade el clorotrimetilsilano (6,4 ml, 50 mmoles) y después una solución de óxido de mesitilo (2,9 ml, 25 mmoles) en THF anhídro (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante entre -78°C y -60°C durante 4 horas y entonces se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con tres porciones de 50 ml de cloruro de metileno. Se reúnen los extractos, se lavan con tres porciones de 25 ml de agua, se secan con sulfato sódico anhídro y se concentran con vacío, obteniéndose la 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ona en forma de líquido ligeramente marrón (rendimiento: 85%), que se utiliza en la reacción siguiente sin más purificación.

A una solución agitada de la cetona anterior (1,34 g, 6 mmoles) en cloruro de metileno (35 ml) y MeOH (5 ml), se le añade a temperatura ambiente el tribromuro de benciltrimetilamonio (2,57 g, 6,6 mmoles). Pasados 30 minutos, la CCF (hexanos-EtOAc (9:1)) indica la desaparición completa del material de partida. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno (50 ml), se lava con dos porciones de 50 ml de agua, se seca con sulfato sódico anhídro y

se concentra con vacío, obteniéndose la 1-bromo-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ona en forma de líquido ligeramente marrón (80%), que se utiliza en la reacción siguiente sin más purificación.

5 En un baño de aceite mantenido a 85°C se calienta durante 12 horas una solución de la anterior bromocetona (0,912 g, 3 mmoles), la isobenzofuranona-amina (0,447 g, 3 mmoles) y la diisopropiletilamina (4,5 mmoles, 0,743 ml) en acetonitrilo (5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno-EtOAc (95:5). Se recoge la fracción correspondiente al R_f = 0,5, obteniéndose la 5-[4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona en forma de líquido ligeramente marrón, que solidifica en reposo (40%).

10 A una solución de la anterior cetona (74 mg, 0,2 mmoles) en THF seco (1 ml), enfriada con hielo, se le añade el bromuro de bencilmagnesio (0,3 ml de una solución 2 M en THF, 0,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas, se interrumpe la reacción con cloruro amónico y se extrae la mezcla reaccionante con cloruro de metileno (5 ml). Se recoge la fracción orgánica y se purifica por CCF preparativa, eluyendo con hexanos-EtOAc (55:45), de este modo se obtiene el compuesto epografiado en forma de sólido de color ligeramente crema.

Los compuestos siguientes se obtienen también por métodos similares a los descritos en los ejemplos anteriores:

- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2,4-difenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenetil-4-fenilpentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-tert-butilbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-naftalen-2-ilmetil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbenzil)pentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbenzil)pentanoico;
- 35 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 40 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 45 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 65 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

fenilamida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

fenilamida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)ethyl]-4metilpentanoico;

10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metilpentanoico;

fenilamida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

15 fenilamida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenethylpentanoico;

20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenethylpentanoico;

25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)ethyl]-4metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

40 (3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

45 (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

50 (3,5-dimetoxifenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dimetoxifenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

55 (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

60 (3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dihidroxifenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(3,5-dihidroxifenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-metoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenethylpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-hidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-metoxibencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-hidroxibencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona;
- 25 (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanoico;
- 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilmetilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;
- 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 45 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y
- 60 2-bencil-2-hidroxi-N-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-fenil-butiramida.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse también por métodos similares a los descritos en los ejemplos anteriores:

- 65 i: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;

- ii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 5 iii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 10 iv: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 15 v: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 20 vi: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 25 vii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 30 viii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 35 ix: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- 40 x: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- 45 xi: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 50 xii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metilpentanoico;
- 55 xiii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 xiv: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 65 xv: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 70 xvi: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 75 xvii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 80 xviii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 85 xix: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 90 xx: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 95 xxi: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- 100 xxii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- 105 xxiii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 110 xxiv: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- xxv: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-bencil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxvi: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-bencil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxvii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxviii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxix: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-ciclopentilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxx: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-ciclopentilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxi: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxiii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- xxxiv: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del 4-benzofuran-7-il-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- xxxv: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-(2-clorobencil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxvi: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-benzofuran-7-il-2-(2-clorobencil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxvii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxviii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxix: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxx: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxxi: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-ciclopentilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxxii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-ciclopentilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxxiii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-ciclopentil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxxiv: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-ciclopentil-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- xxxxv: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- xxxxvi: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- xxxxvii: (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y

xxxxviii: (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico.

Evaluación de las propiedades biológicas

5 Se evalúa la fijación de los compuestos de la invención con el receptor de esteoides mediante un ensayo de fijación competitiva y polarización de fluorescencia. La obtención del complejo de receptor de glucocorticoides (GR) recombinante empleado en este ensayo se describe con detalle en la solicitud provisional de patente US nº 60/291,877, depositada con fecha 18 de mayo de 2001. La obtención de la sonda de dexametasona marcada con tetrametil-rodamina (TAMRA) se efectúa aplicando un procedimiento estándar de la bibliografía técnica (M. Pons y col., J. Steroid Biochem. 22, pp. 267-273, 1985).

A. *Ensayo de fijación competitiva del receptor de glucocorticoides*

15 Paso 1

Caracterización de la sonda fluorescente

20 En primer lugar se miden las longitudes de onda de la excitación y emisión máximas de la sonda fluorescente. Un ejemplo de sondas de este tipo es la dexametasona marcada con rodamina (TAMRA).

25 Despues se determina la finidad de la sonda con el receptor de esteoides en un ensayo de valoración. Se mide el valor de polarización de fluorescencia de la sonda en el tampón de ensayo en un fluorímetro SLM-8100, empleando los valores máximos de excitación y emisión mencionados antes. Se añaden partes alícuotas del lisado del vector de expresión y se mide la polarización de fluorescencia después de cada adición, hasta que ya no se observe cambio alguno en el valor de polarización. Se efectúan análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados para calcular la constante de disociación de la sonda a partir de los valores de polarización obtenidos para la fijación del lisado sobre la sonda.

30 Paso 2

Exploración de inhibidores de la fijación de la sonda

35 En este ensayo se utilización de polarización de fluorescencia (FP) para cuantificar la capacidad de los compuestos de ensayo para competir con la dexametasona marcada con tetrametil-rodamina (TAMRA) en la fijación sobre el complejo de receptor de glucocorticoides (GR) humano, preparado a partir del sistema de expresión de un insecto.

40 El tampón de ensayo es: 10 mM TES, 50 mM KCl, 20 mM Na₂MoO₄·2H₂O, 1,5 mM EDTA, 0,04% p/v de CHAPS, y 10% v/v de glicerina, 1 mM ditiotreitol, pH 7,4. Se disuelven los compuestos a ensayar hasta 1 mM en DMSO solo y después se siguen diluyendo hasta 10x la concentración de ensayo en el tampón de ensayo suplementado con un 10% v/v de DMSO. Los compuestos de ensayo se diluyen en series hasta 10x las concentraciones de ensayo en tampón que contiene un 10% de DMSO, en placas de polipropileno de 96 hoyos. Las mezclas para la reacción de fijación se preparan en placas de microvaloración Dynex negras de 96 hoyos, por adición sucesiva a cada hoyo de los 45 siguientes componentes de ensayo: 15 µl de 10x de solución de compuesto de ensayo, 85 µl de lisado de vaculovirus que contiene GR, diluido 1:170 en tampón de ensayo y 50 µl de 15 nM dexametasona marcada con TAMRA. Los controles positivos son mezclas reaccionantes que no contienen ningún compuesto de ensayo; los controles negativos (en blanco) son mezclas reaccionantes que contienen dexametasona de 0,7 µM a 2 µM. Se incuban las mezclas reaccionantes de fijación durante 1 hora a temperatura ambiente y después se lee su polarización de fluorescencia en el aparato LJJ 50 Analyst ajustando la excitación a 550 nm y la emisión a 580 nm, habiendo instalado el espejo dicroico de rodamina 561. Los valores IC₅₀ se determinan por ajuste iterativo no lineal de la curva de los datos de las señales FP a una ecuación lógica de 4 parámetros.

55 Puede evaluarse también si los compuestos, que se observa que se fijan sobre el receptor de glucocorticoides, se fijan también sobre el receptor de progesterona (PR), el receptor de estrógeno (ER) y el receptor de mineralocorticoides para determinar la selectividad del compuesto con respecto al GR. Los métodos aplicados al PR y MR son idénticos al anterior método del GR, con las excepciones siguientes: se diluye el lisado de células de insecto PR a razón de 1:7,1 y se diluye el lisado MR a razón de 1:9,4. La sonda PR es la mifepristona marcada con TAMRA, utilizada en una concentración final de 5 nM en el ensayo, mientras que los controles negativos (en blanco) son mezclas reaccionantes que contienen la mifepristona en una concentración de 0,7 a 2 µM.

60 El método del ER es similar a los métodos anteriores, pero utiliza el receptor del kit PanVera, la sonda marcada con fluoresceína. Los componentes de ensayo se preparan en los mismos volúmenes que antes, para llevar a concentraciones finales de ensayo de 15 nM para el ER y de 1 nM para la sonda ES2. Además, el orden de adición de los componentes se modifica con respecto a los ensayos anteriores: la sonda se añade a la placa en primer lugar, después siguen el receptor y el compuesto de ensayo. Se leen las placas en el aparato LJJ Analyst ajustando la excitación a 485 nm y la emisión a 530 nm, habiendo instalado el espejo dicroico de la fluoresceína 505.

Puede evaluarse la disociación de transactivación y de transrepresión de los compuestos, en los que se observa fijación sobre el receptor de glucocorticoides, mediante ensayos citados en los antecedentes de la invención (C.M. Bamberger y H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest. 30 (supl. 3), 6-9, 2000) o mediante los ensayos que se describen a continuación.

5

B. *Ensayos celulares de receptor de glucocorticoides*

1. *Inducción de la aromatasa en fibroblastos (ensayo celular de transactivación)*

10 La dexametasona, un ligando sintético del receptor de glucocorticoides (GR), induce la expresión de la aromatasa en células de fibroblasto de prepucio humano. Se mide la actividad de la aromatasa mediante la conversión de testosterona en estradiol en medios de cultivo. Se evalúa la capacidad de los compuestos, en los que se observa fijación al GR, por inducir la actividad de aromatasa en los fibroblastos de prepucio humano.

15 Se introducen en placas de 96 hoyos las células de fibroblasto de prepucio humano (ATCC, nº de catálogo: CRL-2429, designación CCD112SK) a razón de 50.000 células por hoyo 5 días antes del uso, en medios Iscove's Modified Dulbecco's (GibcoBRL Life Technologies, nº de catálogo: 12440-053) suplementados con un 10% de FBS (Clonetech, nº de catálogo: SH30068) filtrado a través de carbón y gentamicina (GibcoBRL Life Technologies, nº de catálogo: 15710-064). Llegado el día del ensayo se sustituyen los medios de los hoyos por medios frescos. Se tratan las células 20 con los compuestos de ensayo en concentraciones finales de 10^{-5} M a 10^{-8} M y testosterona en una concentración final de 300 ng/ml. Cada hoyo tiene un volumen total de 100 μ l. Las muestras se emplean por duplicado. Los hoyos de control son: (a) hoyos que reciben solamente testosterona y (b) hoyos que reciben testosterona más 2 μ M de dexametasona para proporcionar una inducción máxima de la aromatasa. Se incuban las placas a 37°C durante una noche (de 15 a 18 horas) y al término de la incubación se recogen los líquidos sobrenadantes. Se determina el estradiol 25 del líquido sobrenadante empleando kits ELISA para el estradiol (fabricado por ALPCO, obtenido del American Laboratory Products, nº de catálogo: 020-DR-2693) según las instrucciones del fabricante. La cantidad de estradiol es inversamente proporcional a las señales ELISA de cada hoyo. El grado de inducción de la aromatasa provocada por los compuestos de ensayo se expresa en forma de porcentaje relativo a la dexametasona. Los valores EC₅₀ de los compuestos de ensayo se obtienen por ajuste no lineal de la curva.

30

2. *Inhibición de la producción de la IL-6 en fibroblastos (ensayo celular de transrepresión)*

Las células de fibroblastos de prepucio humano producen la IL-6 en respuesta a la estimulación causada por citocina proinflamatoria IL-1. Esta respuesta inflamatoria, determinada por la producción de la IL-6, puede inhibirse 35 eficazmente con dexametasona, un ligando sintético del receptor de glucocorticoides (GR). Se evalúa la capacidad de los compuestos, que inhiben la fijación al GR, de inhibir la producción de IL-6 en fibroblastos de prepucio humano.

40 Se colocan en placas de 96 hoyos las células de fibroblastos de prepucio humano (ATCC, nº de catálogo: CRL-2429) a razón de 5.000 células por hoyo, el día antes del uso, en medios Iscove's Modified Dulbecco's (GibcoBRL Life Technologies, nº de catálogo: 12440-053) suplementados con un 10% de FBS (Clonetech, nº de catálogo: SH30068) filtrado a través de carbón y gentamicina (GibcoBRL Life Technologies, nº de catálogo: 15710-064). Al día siguiente 45 se sustituyen los medios de los hoyos por medios frescos. Se tratan las células con IL-1 (rhIL-1 α , R&D Systems, nº de catálogo: 200-LA) en una concentración final de 1 ng/ml y con compuestos de ensayo en concentraciones finales de 10^{-5} M a 10^{-8} M, en un volumen total de 200 μ l por hoyo. Las muestras se ensayan por duplicado. Los hoyos de control de base no reciben compuestos de ensayo ni IL-1. Los hoyos de control positivo reciben solamente IL-1 y representan la cantidad máxima (o 100%) de la producción de IL-6. Se incuban las placas a 37°C durante una noche (de 15 a 18 horas) y al término de la incubación se recogen los líquidos sobrenadantes. Se determinan los niveles de la IL-6 en los líquidos sobrenadantes con kits ELISA de IL-6 (MedSystems Diagnostics GmbH, Viena, Austria, nº de catálogo: BMS213TEN) siguiendo las instrucciones del fabricante. El grado de la inhibición de la IL-6 causada por 50 los compuestos de ensayo se expresa en referido a los controles positivos. Los valores de IC₅₀ de los compuestos de ensayo se derivan por ajuste no lineal de la curva.

La evaluación de la actividad agonista o antagonista de los compuestos que se fijan sobre el receptor de glucocorticoides puede efectuarse por cualquiera de los ensayos.

3. *Modulación de la inducción de la tirosina-amino-transferasa (TAT) en células de hepatoma de rata*

Ensayo de los compuestos para determinar su actividad agonista o antagonista en la inducción de la tirosina-60 aminotransferasa (TAT) en células de hepatoma de rata.

Se incuban durante una noche células H4-II-E-C3 en placas de 96 hoyos (20.000 células/100 μ l/hoyo) en un medio MEM que contiene un 10% de FBS inactivado con calor y un 1% de aminoácidos no esenciales. Al día siguiente 65 se estimulan las células con las concentraciones indicadas de dexametasona o de compuesto de ensayo (disuelto en DMSO, concentración final de DMSO: 0,2%) durante 18 horas. Se tratan las células de control con un 0,2% de DMSO. Después de 18 horas se lisan las células en un tampón que contiene un 0,1% Triton X-100 y se determina la actividad TAT en un ensayo fotométrico que emplea como sustratos a la tirosina y al alfa-cetoglutarato.

ES 2 276 038 T3

Para medir la actividad antagonista se preestimulan las células de hepatoma por adición de dexametasona (intervalos de concentración entre 3×10^{-9} M y 3×10^{-8} M) poco antes de la aplicación del compuesto de ensayo a las células. Como control se utiliza la mifepristona esterooidal, antagonista no selectiva de GR/PR.

5 4. Modulación de la inducción de MMTV-Luc en células HeLa

Ensayo de la actividad agonista o antagonista de los compuestos en la estimulación del promotor de MMTV (mouse mammary tumor virus) en células HeLa.

10 Se co-transfectan de modo estable las células HeLa con el plásmido pHHLuc que contiene un fragmento del MMTV-LTR (de -200 a +100 con respecto al sitio del inicio de la transcripción) clonado en el frente del gen de luciferasa (Norden, 1988) y del plásmido pcDNA3.1 (Invitrogen) que expresa constitutivamente la resistencia al antibiótico selectivo GENETICINA®. Se eligen los clones de mejor inducción del promotor de MMTV y se emplean en los ensayos posteriores.

15 Se cultivan las células durante una noche en medio DMEM sin rojo fenol, suplementado con un 3% de CCS (suero bovino tratado con carbón) y después se trasladan a placas de 96 hoyos (15.000 células/100 µl/hoyo). Al día siguiente se estimula la activación del promotor de MMTV por adición del compuesto de ensayo o dexametasona disuelta en DMSO (concentración final: 0,2%). Se tratan las células de control solamente con DMSO. Después de 18 horas se lisan las células con reactivo de lisis celular (Promega, nº de catálogo: E1531), se añade el reactivo de ensayo de luciferasa (Promega, nº de catálogo: E1501) y se mide el brillo de luminiscencia en un luminómetro (BMG, Offenburg).

20 Para medir la actividad antagonista se preestimula el promotor del MMTV por adición de dexametasona (de 3×10^{-9} M a 3×10^{-8} M) poco antes de aplicar el compuesto de ensayo a las células. Como control se emplea la mifepristona esterooidal, antagonista no selectivo de GR/PR.

25 5. Modulación de la producción de IL-8 en células U937

Ensayo de la actividad agonista o antagonista de los compuestos en la inhibición mediada por GR de la secreción de IL-8 inducida por LPS en células U-937.

30 Se incuban las células U-937 durante 2-4 días en medio RPMI1640 que contiene un 10% de CCS (suero bovino tratado con carbón). Se transfieren las células a placas de 96 hoyos (40.000 células/100 µl/hoyo) y se estimulan con 1 µg/ml de LPS (disuelto en PBS) en presencia o ausencia de dexametasona o compuesto de ensayo (disuelto en DMSO, concentración final: 0,2%). Se tratan las células de control con un 0,2% de DMSO. Después de 18 horas se mide la concentración de IL-8 en el sobrenadante celular con un ensayo ELISA, utilizando el "OptEIA human IL-8 set" (Pharmingen, nº de catálogo: 2654KI).

35 Para medir la actividad antagonista se inhibe la secreción de IL-8 inducida por LPS añadiendo dexametasona (de 3×10^{-9} M a 3×10^{-8} M) poco antes de aplicar el compuesto de ensayo a las células. Como control se utiliza la mifepristona, agonista esterooidal no selectivo de GR/PR.

40 6. Modulación de la expresión de ICAM-Luc en células HeLa

45 Ensayo de la actividad agonista o antagonista de los compuestos en la inhibición de la activación inducida por el TNF-alfa del promotor de ICAM en células HeLa.

50 Se co-transfectan de modo estable las células HeLa con un plásmido que contiene un fragmento de 1,3 kb del promotor de ICAM humano (de -1353 a -9 con respecto al sitio de inicio de la transcripción, Ledebur y Parks, 1995) clonado en el frente del gen de luciferasa y del plásmido pcDNA3.1 (Invitrogen), que expresa constitutivamente la resistencia al antibiótico GENETICINA®. Se seleccionan los clones que tienen la mejor inducción del promotor de ICAM y se utilizan en los ensayos siguientes. Se transfieren las células a placas de 96 hoyos (15.000 células/100 µl/hoyo) en medio DMEM suplementado con un 3% de CCS. Al día siguiente se induce la activación del promotor ICAM con la adición de 10 ng/ml de TNF-alfa recombinante (R&D System, nº de catálogo: 210-TA). Las células se tratan simultáneamente con el compuesto de ensayo o dexametasona (disueltos en DMSO, final concentración: 0,2%). Se tratan las células solamente con DMSO. Después de 18 horas se lisan las células con reactivo de lisis celular (Promega, nº de catálogo: E1531), se añade el reactivo de ensayo de luciferasa (Promega, nº de catálogo: E1501) y se mide la luminiscencia de brillo en un luminómetro (BMG, Offenburg).

55 60 Para medir la actividad antagonista se inhibe la activación del promotor ICAM inducida por el TNF-alfa con la adición de dexametasona (de 3×10^{-9} M a 3×10^{-8} M) poco antes de aplicar el compuesto de ensayo a las células. Como control se emplea la mifepristona, antagonista esterooidal no selectivo del GR/PR.

65 En general, el intervalo preferido de potencias de los ensayos anteriores se sitúa entre 0,1 nM y 10 µM, el intervalo de potencias más preferido se sitúa entre 0,1 nM y 1 µM y el intervalo de potencias especialmente preferido se sitúa entre 0,1 nM y 100 nM.

ES 2 276 038 T3

Se han ensayado compuestos representativos de la invención y se ha observado que poseen actividad de moduladores de la función de receptor de glucocorticoides en uno o en varios de los anteriores ensayos. Por ejemplo, los compuestos siguientes de la invención han demostrado poseer una potente actividad en el ensayo de fijación del GR:

- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 40 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 45 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico;
- 60 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetylpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

5 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona;

5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;

10 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

10 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico.

20 Se han ensayado además los siguientes compuestos de la invención, que han demostrado poseer actividad como antagonistas de la función de receptor de glucocorticoides en uno o varios de los ensayos anteriores:

25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; y

25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico.

30 La invención proporciona también métodos para la modulación de la función de receptor de glucocorticoides en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente un compuesto según la invención. Si la finalidad de modular la función de receptor de glucocorticoides en un paciente es tratar un estado o condición patológicos, la administración comprenderá con preferencia una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable según la invención. Si la finalidad de modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente es diagnóstica o de otra índole (p.ej. determinar la idoneidad del paciente para la terapia o la sensibilidad a varias dosis subterapéuticas de los compuestos según la invención), la administración comprenderá con preferencia una cantidad eficaz de un compuesto según la invención, es decir, la cantidad necesaria para obtener el efecto o grado de modulación deseados.

Métodos para el uso terapéutico

40 Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la invención son útiles para modular la función del receptor de glucocorticoides. De este modo, estos compuestos tienen uso terapéutico para tratar condiciones y estados patológicos mediados por la función de receptor de glucocorticoides o que pueden extraer beneficios de la modulación de la función del receptor de glucocorticoides.

45 Por el hecho de modular la función del receptor de glucocorticoides, los compuestos de la invención tienen una actividad antiinflamatoria y antialérgica, inmuno-supresiva y antiproliferante muy útil y pueden utilizarse como fármacos para pacientes, en particular en forma de composiciones farmacéuticas, que se describen a continuación, para el tratamiento de condiciones y estados patológicos.

50 Los compuestos agonistas según la invención pueden utilizarse en pacientes como fármacos para el tratamiento de las siguientes indicaciones o estados patológicos, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferantes:

55 (i) Enfermedades pulmonares: enfermedades pulmonares obstructivas, crónicas, de cualquier génesis, en particular el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS); bronquioectasias; bronquitis de génesis diversa; todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, en particular la alveolitis alérgica; todas las formas de edema pulmonar, en particular el edema pulmonar tóxico; todas las formas de enfermedades pulmonares intersticiales de cualquier génesis, p.ej. la neumonitis por radiación; la sarcoidosis y las granulomatosis, en particular la enfermedad de Boeck;

60 (ii) Enfermedades reumáticas, enfermedades autoinmunes o enfermedades articulares: todas las formas de enfermedades reumáticas, en especial la artritis reumatoide, la fiebre reumática aguda y la polimialgia reumática; la artritis reactiva; las enfermedades reumáticas de tejidos blandos; las enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otras génesis; los síntomas artríticos en enfermedades articulares degenerativas (artrosis); la artritis traumática; las collagenosis de todas las génesis, p.ej. el lupus eritematoso sistémico, el escleroderma, la polimiositis, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, el síndrome de Still y el síndrome de Felty;

ES 2 276 038 T3

- (iii) Enfermedades alérgicas: todas las formas de reacciones alérgicas, p.ej. el edema angioneurótico, la fiebre del heno, las picaduras de insectos, las reacciones alérgicas a fármacos, derivados de sangre, agentes de contraste, etc., el choque anafiláctico (anafilaxia), la urticaria, el edema angioneurótico y la dermatitis de contacto;
- 5 (iv) Enfermedades de vasculitis: la panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, la arteritis temporal, la granulomatosis de Wegner, la artritis de células gigantes y el eritema nodoso;
- (v) Enfermedades dermatológicas: la dermatitis atópica, en particular en los niños; la psoriasis; la pitiriasis rubra pilaris; las enfermedades eritematosas desencadenadas por diversas noxas, p.ej. radiaciones, productos químicos, quemaduras, etc.; dermatosis vesiculares; enfermedades del complejo liquenoide; prurito (p.ej. de génesis alérgica); dermatitis seborreica; rosácea; pénfigo vulgar; eritema multiforme exudativo; balanitis; vulvitis; pérdida de cabello, por ejemplo la que ocurre en la alopecia areata; y linfomas cutáneos de células T;
- 10 (vi) Enfermedades renales: síndrome nefrótico; y todos los tipos de nefritis, p.ej. glomerulonefritis;
- 15 (vii) Enfermedades hepáticas: desintegración aguda de células hepáticas; hepatitis aguda de génesis diversa, p.ej. vírica, tóxica, inducida por los fármacos; y hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente;
- (viii) Enfermedades gastrointestinales: enfermedad del intestino inflamable, p.ej. enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa; gastritis; esofagitis péptica (esofagitis de reflujo); y gastroenteritis de otras génesis, p.ej. estomatitis no tropical;
- 20 (ix) Enfermedades proctológicas: eccema anal; fisuras; hemorroides; y proctitis idiopática;
- 25 (x) Enfermedades oculares: queratitis alérgica, uveitis o iritis; conjuntivitis; blefaritis; neuritis del nervio óptico; coroiditis; y oftalmia simpática;
- (xi) Enfermedades de la zona de la laringe, nariz y oído (ENT): rinitis alérgica o fiebre del heno; otitis externa, p.ej. la causada por eccema de contacto, infección, etc.; y la otitis media;
- 30 (xii) Enfermedades neurológicas: edema cerebral, en particular el edema cerebral consecuencia de un tumor; esclerosis múltiple; encefalomielitis aguda; meningitis; lesión grave de la médula espinal; apoplejía; y diversas formas de ataque epiléptico, p.ej. espasmos de inclinación de la cabeza;
- (xiii) Enfermedades de la sangre: anemia hemolítica adquirida; y trombocitopenia idiopática;
- 35 (xiv) Enfermedades tumorales: leucemia linfática aguda; linfoma maligno; linfogranulomatosis; linfosarcoma; metástasis extensas, en particular en el carcinoma de mama, de bronquios o de próstata;
- (xv) Enfermedades endocrinas: oftalmopatía endocrina; orbitopatía endocrina; crisis tirotóxica; tiroiditis de Quer-vain; tiroiditis de Hashimoto; enfermedad de Basedow; tiroiditis granulomatosa; bocio o estruma linfomatosa; y enfermedad de Grave;
- 40 (xvi) Trasplantes de órganos y tejidos y enfermedades de injerto contra hospedante;
- 45 (xvii) Estados severos de shock, p.ej. shock séptico, shock anafiláctico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS);
- (xviii) Terapia de sustitución en: insuficiencia adrenal primaria congénita, p.ej. síndrome adrenogenital; insuficiencia adrenal primaria adquirida, p.ej. enfermedad de Addison; adrenalitis autoinmune, post-infección, tumores, metástasis, etc.; insuficiencia adrenal secundaria congénita, p.ej. hipopituitarismo congénito; e insuficiencia adrenal secundaria adquirida, p.ej. post-infección, tumores, metástasis, etc.;
- 50 (xix) Dolor de génesis inflamatoria, p.ej. lumbago; y
- 55 (xx) diversas enfermedades o estados patológicos más, incluida la diabetes de tipo I (diabetes dependiente de la insulina), osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, restenosis después de una angioplastia coronaria transluminal, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión de reperfusión, enfermedades de resorción ósea, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión múltiple de órganos a raíz de un trauma, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoférésis y transfusión de granulocitos.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse además para el tratamiento de cualquier otra condición o estado patológico no mencionado antes que se haya tratado antes, que se está tratando o que se tratará con glucocorticoides (véase, p.ej. H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoides; bases inmunológicas, farmacología y directrices terapéuticas] Stuttgart, editorial Verlagsgesellschaft mbH, 1998. La mayor parte de indicaciones de (i) a (xx) recién mencionadas se describen con detalle en H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Los compuestos de la inven-

ción pueden utilizarse además para tratar trastornos distintos de los ya enumerados, mencionados antes o discutidos en esta solicitud, incluidos los antecedentes de la invención.

Los compuestos antagonistas según la invención, tanto si son antagonistas totales como parciales, puede utilizarse 5 como fármacos en pacientes para tratar las siguientes condiciones, indicaciones o estados patológicos, sin limitación: diabetes de tipo II (diabetes no dependiente de la insulina); obesidad; enfermedades cardiovasculares; hipertensión; arteriosclerosis; enfermedades neurológicas por ejemplo la psicosis y la depresión; tumores adrenales y pituitarios; glaucoma; y síndrome de Cushing basado en un tumor que segregue ACTH, por ejemplo el adenoma pituitario. Los compuestos de la invención son útiles en particular para tratar la obesidad y todas las indicaciones y estados patológicos 10 relacionados con un metabolismo alterado de los ácidos grasos, por ejemplo la hipertensión, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. Utilizando los compuestos de la invención que son antagonistas de GR debería ser posible contrarrestar o antagonizar el metabolismo de los hidratos de carbono y el metabolismo de los ácidos grasos. Por tanto, los compuestos antagonistas de la invención son útiles para el tratamiento de todas las condiciones y estados 15 patológicos que impliquen un aumento en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos, incluidos los estados patológicos y condiciones que conducen al catabolismo, por ejemplo la debilidad muscular (como ejemplo del metabolismo de proteínas).

Métodos de uso diagnóstico

20 Los compuestos de la invención pueden utilizarse también como patrones en ensayos de fijación competitivas en las aplicaciones de diagnóstico y para finalidades comerciales y diversas. En tales casos, los compuestos de la invención pueden utilizarse en forma de los compuestos tal cual o pueden modificarse con la incorporación de un radioisótopo, un marcador luminiscente o fluorescente o de otros tipos, con el fin de obtener una sonda de radioisótopo, luminiscente 25 o fluorescente, que los expertos en la materia ya conocen y se describen p.ej. en el Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6^a edición, R.P. Haugland (coord.), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason (coord.), San Diego, Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction, A Practical Approach, E.C. Hulme (coord.), Oxford, IRL Press, 1992.

Administración general y composiciones farmacéuticas

30 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se administran por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden fabricarse por ejemplo aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y contienen por lo menos un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención pueden administrarse también solos o en combinación con adyuvantes que mejoren la estabilidad 35 de los compuestos de la invención, faciliten la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de ejecución, proporcionan una mejor disolución o dispersión, una mayor actividad inhibidora, proporcionan una terapia auxiliar y similares. Los compuestos según la invención pueden utilizarse como tales o en combinación con otras sustancias activas según la invención, opcionalmente en combinación también con otras sustancias farmacológicamente activas. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad eficaz 40 terapéutica o farmacéuticamente eficaz, pero pueden administrarse en cantidades menores con fines de diagnóstico o con fines diversos.

45 La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo aplicando uno cualquiera de los modos de administración de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, la administración puede realizarse por vía oral, bucal (p.ej. sublingual), nasal, parenteral, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, en formas de dosificación sólida, semi-sólida, de polvo liofilizado o de líquido, por ejemplo en forma de tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura o blanda, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles o similares, con preferencia en formas de dosificación unitarias, idóneas para la administración individual de dosis precisas. Las composiciones farmacéuticas incluirán en general un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como principio activo y pueden incluir además otros agentes medicinales, 50 agentes farmacéuticos, sustratos, adyuvantes, diluyentes, vehículos o combinaciones de los mismos. Tales vehículos, excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, así como los métodos de fabricación de las composiciones farmacéuticas para los diversos modos de administración ya son conocidos de los expertos en la materia. El estado de la técnica se describe, p.ej. en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a edición, A. Gennaro (coord.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (coord.), Gower, 55 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (coord.), American Pharmaceutical Ass'n. 2000; H.C. Ansel y N.G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5^a ed., Lea y Febiger, 1990; que se mencionan para una mejor descripción del estado de la técnica.

60 Tal como pueden esperar los expertos en la materia, las formas de los compuestos de la invención utilizadas en una formulación farmacéutica concreta se seleccionarán (p.ej. las sales) de modo que posean las características físicas idóneas (p.ej. solubilidad en agua), requeridas para que la formulación sea eficaz.

65 Las composiciones farmacéuticas idóneas para la administración bucal (sublingual) incluyen un compuesto de la presente invención en una base de buen sabor, normalmente la sacrosa, y acacia o tragacanto; mientras que las pastillas contienen el compuesto en una base inerte, por ejemplo la gelatina o la glicerina o sacrosa y acacia.

Las composiciones farmacéuticas idóneas para la administración parenteral contienen preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la presente invención. Estas preparaciones se administran con preferencia por vía intravenosa, aunque la administración puede efectuarse también mediante la inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Las formulaciones farmacéuticas inyectables se basan habitualmente en una solución salina estéril inyectable, una

- 5 solución salina tamponada con fosfato, suspensiones oleaginosas u otros vehículos ya conocidos en la técnica y que normalmente se esterilizan y se hacen isotónicos con la sangre. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas inyectables pueden presentarse en forma de una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, incluyendo al 1,3-butanodiol, el agua, la solución de Ringer, la solución isotónica de cloruro sódico, los aceites convencionales, como son los mono- o diglicéridos sintéticos, los ácidos grasos, por ejemplo el ácido oleico, y similares. Dichas formulaciones farmacéuticas inyectables se formulan con arreglo a la técnica ya conocida empleando agentes dispersantes o emulsionantes idóneos o agentes de suspensión. Las composiciones inyectables contendrán en general del 0,1 al 5% en p/p de un compuesto de la invención.

10 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen las cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y granulados. Para dicha administración oral se fabrica una composición farmacéuticamente aceptable que contenga uno o varios compuestos de la invención mediante la incorporación de uno cualquiera de los excipientes empleados habitualmente, por ejemplo, los materiales de calidad farmacéutica del tipo manita, lactosa, almidón, almidón pre-gelatinizado, estearato magnésico, sacarina sódica, talco, derivados de éteres de celulosa, glucosa, gelatina, sucrosa, citrato, galato de propilo y similares. Tales formulaciones farmacéuticas sólidas pueden incluir formulaciones, ya conocidas en la técnica, destinadas a una liberación prolongada o sostenida del fármaco en el tracto intestinal por uno cualquiera de los muchos mecanismos, que incluyen, pero no se limitan a: la liberación sensible al pH de la forma de dosificación basada en el pH variable dentro del intestino delgado, la erosión lenta de una tableta o cápsula, la retención en el estómago basada en las propiedades físicas de la formulación, la bioadhesión de la forma de dosificación a la pared de la mucosa del tracto intestinal o la liberación enzimática del fármaco activo a partir de la forma de dosificación.

15 Las formas de dosificación líquida para la administración oral de los compuestos incluyen a las emulsiones, micro-emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, que contienen opcionalmente adyuvantes farmacéuticos, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerina, etanol y similares. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes adicionales, como son los agentes humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y saborizantes.

20 Las formas de dosificación tópica de los compuestos incluyen a los ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalaciones, colirios, gotas para los ojos o los oídos, vendajes impregnados o aerosoles y pueden contener los aditivos convencionales apropiados, por ejemplo conservantes, disolventes para facilitar la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas. La aplicación tópica puede realizarse una o varias veces al día, en función de las consideraciones médicas usuales. Por ello, los compuestos preferidos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de los vehículos intranasales idóneos. Las formulaciones pueden contener además los vehículos convencionales compatibles, como son las bases de cremas y ungüentos y el etanol o el alcohol olefílico para las lociones. Tales vehículos pueden estar presentes en una cantidad comprendida entre el 1% y el 98% de la formulación, de forma más frecuente constituirán como máximo un 80% de la formulación.

25 La administración transdérmica también es posible. Las composiciones farmacéuticas idóneas para la administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches discretos, cuya finalidad es permanecer en contacto íntimo con la epidermis del usuario durante un período prolongado de tiempo. Para administrarse en forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosis deberá ser obviamente continua, con preferencia sobre la intermitente, a lo largo del régimen de dosificación. Estos parches contienen de forma oportuna un compuesto de la invención disuelto en una solución acuosa opcionalmente tamponada y/o dispersado en un adhesivo o dispersado en un polímero. Una concentración idónea del compuesto activo se sitúa entre el 1% y el 35%, con preferencia entre el 3% y el 15%.

30 Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención se entregan de modo conveniente en forma de un pulverizador aerosol, equipado con una bomba pulverizadora que no requiera gas propelente o bien presentado en forma de envase presurizado o de nebulizador que utilice un gas propelente idóneo, p.ej. el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano, el diclorotetrafluoretano, el tetrafluoretano, el heptafluoropropano, el dióxido de carbono u otro gas adecuado. En cualquier caso, la unidad dosificada por el nebulizador de aerosol puede determinarse mediante una válvula que entregue una cantidad calibrada, de modo que se pueda utilizar el inhalador de dosis calibrada (MDI) resultante para administrar los compuestos de la invención de un modo reproducible y controlado. En la técnica se conoce ya este tipo de dispositivos inhaladores, nebulizadores o atomizadores, véanse por ejemplo las publicaciones internacionales PCT nº WO 97/12687 (en particular su figura 7, que es la base del nebulizador comercial RESPIMAT®); WO 94/07607; WO 97/12683; y WO 97/20590, a las que se remite como referencias.

35 La administración rectal puede efectuarse utilizando supositorios de dosis unitaria, en los que el compuesto se halla mezclado con sólidos de bajo punto de fusión, solubles o insolubles en agua, por ejemplo grasas, manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares o de ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles y similares. El compuesto activo es habitualmente el componente minoritario, cuya cantidad se sitúa a menudo entre el 0,05 y el 10% en peso, siendo el resto el componente base.

En todas las composiciones farmacéuticas anteriores, los compuestos de la invención se formulan con un vehículo excipiente aceptable. Los vehículos o excipientes utilizados tienen que ser obviamente aceptables en el sentido de que deben ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no deben ser dañinos para el paciente. El vehículo o excipiente puede ser un sólido o un líquido o ambas cosas y se formula con preferencia junto con el compuesto de la invención en forma de composición de dosis unitaria, por ejemplo, una tableta, que puede contener del 5 0,05% al 95% en peso del compuesto activo. Dichos vehículos o excipientes incluyen a las cargas de relleno inertes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, retardante de disolución, acelerantes de resorción, agentes de absorción y agentes colorantes. Los ligantes idóneos incluyen al almidón, gelatina, azúcares naturales, como puedan ser la glucosa o la β -lactosa, los edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, por ejemplo acacia, tragacanto 10 o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes incluyen al oleato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los desintegradores incluyen al almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

En general, la dosis terapéuticamente eficaz se sitúa entre 0,001 mg y 15 mg de un compuesto de la invención 15 por kg de peso corporal del paciente al día; con preferencia entre 0,1 mg y 10 mg/kg de peso corporal al día; y con preferencia especial entre 0,1 mg y 15 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis se situará entre 0,07 mg y 1050 mg de compuesto de la invención al día, con preferencia entre 7,0 mg y 700 mg al día con preferencia especial entre 7,0 mg y 105 mg al día. Para determinar el nivel y régimen óptimos 20 puede ser conveniente efectuar de alguna manera una optimización rutinaria de la dosificación.

20 Los vehículos y excipiente farmacéuticamente aceptables abarcan a todos los aditivos ya mencionados y a otros similares.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

25

A. TABLETAS	
Componente	Cantidad por tableta (mg)
sustancia activa	100
lactosa	140
almidón de maíz	240
polivinilpirrolidona	15
estearato magnésico	5
TOTAL	500

50 Se mezclan juntas la sustancia activa, la lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en estado húmedo y se seca. Se tamizan y se mezclan juntos los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico. Se prensa la mezcla 55 para obtener las tabletas de forma y tamaño apropiados.

55

60

65

B. TABLETAS	
Componente	Cantidad por tableta (mg)
sustancia activa	80
lactosa	55
almidón de maíz	190
polivinilpirrolidona	15
estearato magnésico	2
celulosa microcristalina	35
carboximetil-almidón sódico	23
TOTAL	400

Se mezclan juntas la sustancia activa finalmente molida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, se tamiza la mezcla y se extruye junto con el resto del almidón de maíz y agua para obtener un granulado, que se seca y se tamiza. Se le añaden el carboximetil-almidón sódico y el estearato magnésico, se mezclan bien y la mezcla se comprime en forma de tabletas de un tamaño adecuado.

C. TABLETAS RECUBIERTAS	
Componente	Cantidad por tableta (mg)
sustancia activa	5
lactosa	30
almidón de maíz	41,5
polivinilpirrolidona	3
estearato magnésico	0,5
TOTAL	90

Se mezclan a fondo la sustancia activa, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona y se humedecen con agua. Se obliga a la masa humedecida a pasar a través de un tamiz de 1 mm de tamaño de malla, se seca a 45°C y después se pasan los gránulos por el mismo tamiz. A continuación se incorpora el estearato magnésico, formándose núcleos convexos de tableta, de un diámetro de 6 mm, por compresión en una máquina de fabricar tabletas. Se recubren los núcleos de tableta por el método ya conocido con una película que consta esencialmente de azúcar y talco. Las tabletas recubiertas acabadas se abrillantan con cera.

D. CÁPSULAS	
Componente	Cantidad por cápsula (mg)
sustancia activa	50
almidón de maíz	268,5
estearato magnésico	1,5
TOTAL	320

Se mezclan la sustancia activa y el almidón de maíz y se humedecen con agua. Se tamiza la masa humedecida y se seca. Se tamizan los gránulos secos y se mezclan con estearato magnésico. Se envasa la mezcla acabada en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

E. SOLUCIÓN EN VIALES	
Componente	Cantidad por vial
sustancia activa	50 mg
cloruro sódico	50 mg
agua para inyectables	5 ml

Se disuelve la sustancia activa en agua a su propio pH u opcionalmente a un pH entre 5,5 y 6,5 y se le añade cloruro sódico para hacerla isotónica. Se filtra la solución resultante libre de pirógenos y se envasa el líquido filtrado en condiciones asépticas en viales, que seguidamente se esterilizan y se sella por fusión. Los viales contienen 5 mg, 25 mg ó 50 mg de sustancia activa.

F. SUPOSITORIOS	
Componente	Cantidad por suppositorio (mg)
sustancia activa	50
grasa sólida	1650
TOTAL	1700

Se funde la grasa sólida. A 40°C se dispersa en ella de modo homogéneo la sustancia activa molida. Se enfriá la mezcla a 38°C y se vierte en moldes de suppositorio ligeramente enfriados.

60

65

G. AEROSOL CALIBRADO	
Componente	Cantidad
sustancia activa	0,005
trioleato de sorbita	0,1
monofluortriclorometano y difluordiclorometano (2:3)	hasta 100

Se envasa la suspensión en un recipiente de aerosol convencional, provisto de una válvula calibrada. Cada vez que se acciona la válvula se pulverizan con preferencia 50 μ l de la suspensión. Si se desea, la sustancia activa puede calibrarse también de modo que se entreguen cantidades mayores (p.ej. un 0,02% en peso).

20

H. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	1,0 mg
lactosa monohidratada	hasta 25 mg

30

I. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	2,0 mg
lactosa monohidratada	hasta 25 mg

35

J. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	1,0 mg
lactosa monohidratada	hasta 5 mg

40

K. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	2,0 mg
lactosa monohidratada	hasta 5 mg

45

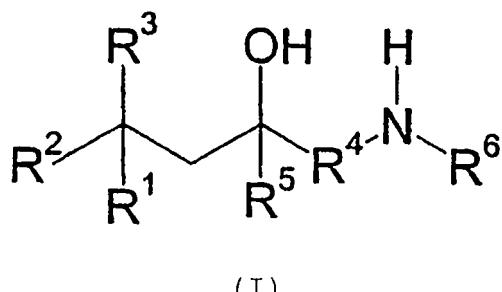
En los ejemplos H, I, J y K se produce el polvo para inhalación por el método habitual, que consiste en mezclar los ingredientes individuales juntos.

55

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



15

en la que

²⁰ R^1 es un resto arilo o heteroarilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos sustituyentes.

25 cada grupo sustituyente de R^1 es con independencia de su aparición alquilo C_1 - C_5 , alquenilo C_2 - C_5 , alquino C_2 - C_5 , cicloalquilo C_3 - C_8 , arilo, alcoxi C_1 - C_5 , ariloxi, alcanoílo C_1 - C_5 , aroílo, (alcoxi C_1 - C_5)carbonilo, alcanoiloxi C_1 - C_5 , aminocarboniloxi, (alquil C_1 - C_5)aminocarboniloxi, di(alquil C_1 - C_5)aminocarboniloxi, amineo carbonilo, (alquil C_1 - C_5)aminocarbonilo, di(alquil C_1 - C_5)aminocarbonilo, alcanoilamino C_1 - C_5 , (alcoxi C_1 - C_5)carbonilamino, (alquil C_1 - C_5)sulfonilamino, (alquil C_1 - C_5)aminosulfonilo, di(alquil C_1 - C_5)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluormetilo, nitrógeno, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o di-sustituido con independencia de su aparición por alquilo C_1 - C_5 o arilo; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C_1 - C_5 ; o alquiltio C_1 - C_5 , cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona.

25 cada grupo sustituyente de R¹ está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre metilo, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, trifluorometilo y amino;

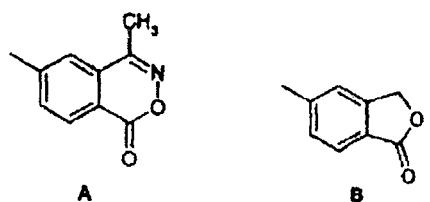
R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_1 - C_5 , o R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están normalmente unidos forman un anillo espiro-cicloalquilo C_3 - C_8 ;

R^4 es CH_3 o $C=O$;

R⁵ es un carbociclo, heterociclico, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclicl-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenilo C₂-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterociclicl-alquenilo C₂-C₈ o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición de una a tres veces por grupos sustituyentes,

50 cada grupo sustituyente de R^5 es con independencia alquilo C_1 - C_5 , alquenilo C_2 - C_5 , alquinilo C_2 - C_5 , cicloalquilo C_3 - C_8 , fenilo, alcoxi C_1 - C_5 , fenoxi, alcanoilo C_1 - C_5 , aroilo, (alcoxi C_1 - C_5)carbonilo, alcanoiloxi C_1 - C_5 , aminocarboniloxi, (alquil C_1 - C_5)-aminocarboniloxi, di(alquil C_1 - C_5)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, (alquil C_1 - C_5)aminocarbonilo, di(alquil C_1 - C_5)aminocarbonilo, alcanoilamino C_1 - C_5 , (alcoxi C_1 - C_5)carbonilamino, alquilsulfonilamino C_1 - C_5 , alquilaminosulfonilo C_1 - C_5 , di(alquil C_1 - C_5)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o di-sustituido con independencia de su aparición por alquilo C_1 - C_5 ; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C_1 - C_5 ; o alquiltio C_1 - C_5 , cuyo átomo de azufre está opcionalmente sustituido a sulfóxido o sulfona; y

R⁶ es un grupo arilo sustituido con independencia de una a tres veces por sustituyentes, o es el grupo A o el grupo B;



5 cada grupo sustituyente de R⁶ es con independencia de su aparición alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₅, alcanoílo C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, alcanoiloxi C₁-C₅, amino-carboniloxi, (alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, di(alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, (alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoilamino C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilamino, alquil-sulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, di(alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluormetilo, nitro, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono-o di-sustituido con independencia por C-C5 alquilo; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅; o alquiltio C₁-C₅, cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona,

10 o un tautómero, éster, amida o sal del mismo.

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

15 R¹ es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidroquinolinilo, di-hidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos sustituyentes,

20 cada grupo sustituyente de R¹ es con independencia alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcanoílo C₁-C₃, alcanoilamino C₁-C₃, halógeno, hidroxi, ciano, trifluormetilo, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono-o di-sustituido con independencia por alquilo C₁-C₃; o alquiltio C₁-C₃, cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona,

25 cada grupo sustituyente de R¹ está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxi, oxo, ciano, trifluormetilo y amino;

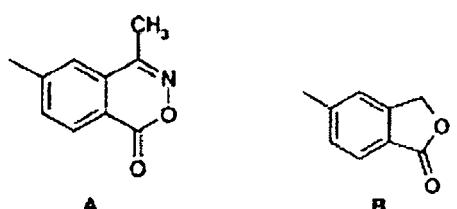
R² y R³ con independencia entre sí son alquilo C₁-C₃, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están normalmente unidos forman un anillo espirocicloalquilo C₃-C₆;

30 R⁴ es CH₂ o C=O;

35 R⁵ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, bencilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, fenetilo o fenildifluormetilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos sustituyentes,

cada grupo sustituyente de R⁵ es con independencia de su aparición metilo, metoxi, hidroxi, halógeno, ciano o trifluormetilo; y

40 R⁶ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por restos sustituyentes o es el resto A o el resto B:



50

cada resto sustituyente de R⁶ es con independencia metilo, metoxi, halógeno, ciano o trifluormetilo,

o un tautómero, éster, amida o sal del mismo.

55 3. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están normalmente unidos forman un anillo espirocicloalquilo C₃-C₈.

60 4. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R² y R³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁-C₅.

5. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R⁴ es CH₂.

6. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R⁴ es C=O.

65 7. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R⁶ es un grupo arilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes, cada sustituyente del resto R⁶ es con independencia de su aparición: alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₅, alcanoílo C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, al-

5 canoiloxi C₁-C₅, (alquil C₁-C₅)aminocarboniloxi, (alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoilamino C₁-C₅, (alcoxi C₁-C₅) carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluormetilo, nitro, amino, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o di-sustituido con independencia por alquilo C₁-C₅; o ureido, cuyo átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con independencia de su aparición por alquilo C₁-C₅; o alquiltio C₁-C₅, cuyo átomo de azufre está opcionalmente oxidado a sulfóxido o sulfona.

8. Un compuesto elegido entre:

- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2,4-difenilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenetil-4-fenilpentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-tert-butilbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-naftalen-2-ilmetil-4-fenilpentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico;
- 70 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 75 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 80 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 85 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 90 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanoico;
- 95 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 100 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 105 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 110 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 115 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 120 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-difluorfenil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 30 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 35 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 40 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 55 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 65 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- fenilamida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- fenilamida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-{5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifeniletil]-4-metilpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metilpentanoico;
- 5 fenilamida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- fenilamida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metilpentanoico;
- 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico;
- 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 55 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-metoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-hidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 70 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-metoxibencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 75 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluor-2-hidroxibencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

ES 2 276 038 T3

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;

10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico;

15 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona;

(4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilmetilpentanoico;

25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;

30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;

(4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

35 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

(4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y

50 2-bencil-2-hidroxi-N-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-fenil-butiramida,

o los tautómeros, ésteres, amidas, solvatos o sales de los mismos.

55 9. Un compuesto elegido entre:

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenetyl-4-fenilpentanoico;

60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico;

65 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-tert-butilbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbenzil)pentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmethyl-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;

ES 2 276 038 T3

- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- 10 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 15 (3,5-diclorofenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetylpen-
- 25 noico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetylpen-
- 30 noico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metilpentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico;
- 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 45 (3,5-bis-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 55 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona;
- (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;
- 65 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 5 (4-ciano-3-trifluormetilfenil)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y
- 15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico,
- o los tautómeros, ésteres, amidas, solvatos o sales de los mismos.
10. Un compuesto elegido entre:
- 20 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;
- 25 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 35 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 40 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-i-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 45 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorbencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 50 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- 55 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;
- (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- 60 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanoico;
- (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

5 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro bencil)-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico;

15 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico;

20 5-[2-bencil-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona;

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico;

25 (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

(4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico;

30 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y

(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluor-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico,

35 o los tautómeros, ésteres, amidas, solvato o sales de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 10, o un tautómero, éster, amida, solvato o sal del mismo y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 12. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 10, o un tautómero, éster, amida, solvato o sal del mismo para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a modular la función de receptor de glucocorticoides de un paciente.

45 13. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 10, o un tautómero, éster, amida, solvato o sal del mismo para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a tratar una condición o estado patológico mediado por la función de receptor de glucocorticoides.

50 14. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 10, o un tautómero, éster, amida, solvato o sal del mismo para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a tratar una condición o estado patológico elegido entre: diabetes de tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, tumores adrenales y pituitarios y glaucoma.

55 15. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 10, o un tautómero, éster, amida, solvato o sal del mismo para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a tratar una enfermedad **caracterizada** por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos.

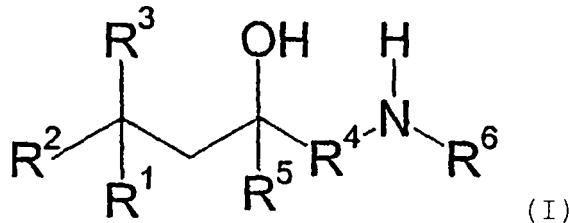
60 16. El uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad se elige entre: (i) enfermedades pulmonares; (ii) enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades articulares; (iii) enfermedades alérgicas; (iv) enfermedades de vasculitis; (v) enfermedades dermatológicas; (vi) enfermedades renales; (vii) enfermedades hepáticas; (viii) enfermedades gastrointestinales; (ix) enfermedades proctológicas; (x) enfermedades oculares; (xi) enfermedades de la región de la garganta, nariz y oído (ENT); (xii) enfermedades neurológicas; (xiii) enfermedades de la sangre; (xiv) enfermedades tumorales; (xv) enfermedades endocrinas; (xvi) trasplantes de órganos o de tejidos y enfermedades de injerto contra hospedante; (xvii) estados de shock severo; (xviii) terapia de sustitución; y (xix) dolor de origen inflamatorio.

65 17. El uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad se elige entre: diabetes de tipo I, osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, restenosis posterior a una angioplastia coronaria transluminal percutánea, enfermedad de

ES 2 276 038 T3

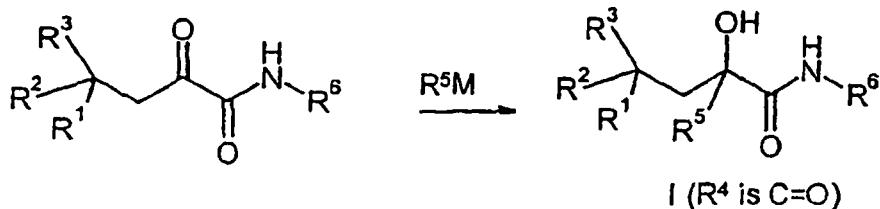
Alzheimer, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión de reperfusión, enfermedades de resorción ósea, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión de múltiples órganos a origen traumático, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrótica y síndromes asociados con la hemodiálisis, leuocitoférésis y transfusión de granulocitos.

5 18. Un método para la obtención un compuesto de la fórmula (I)

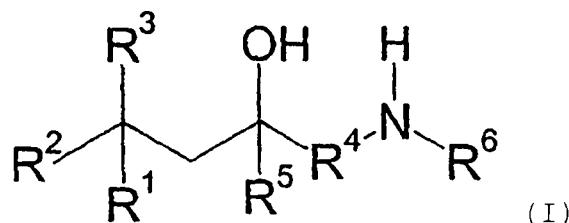


en la que R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁴ es C=O, el método consiste en:

20 hacer reaccionar la amida de la fórmula (V) con R⁵M, en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente apropiado para obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R⁴ es C=O



19. Un método para la obtención un compuesto de la fórmula (I)

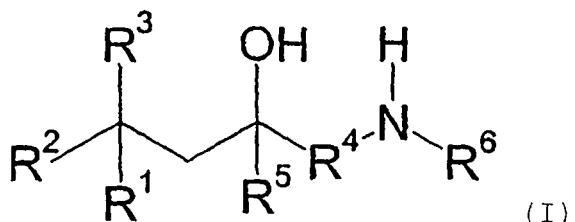


en la que R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁴ es CH₂, el método consiste en:

45 hacer reaccionar la aminocetona de la fórmula (X) con R⁵M, en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente apropiado para obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R⁴ es CH₂

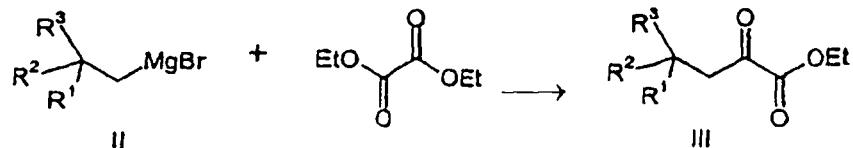


20. Un método para la obtención un compuesto de la fórmula (I)

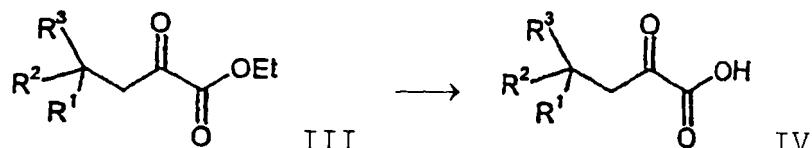


en la que R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁴ es C=O, el método consiste en:

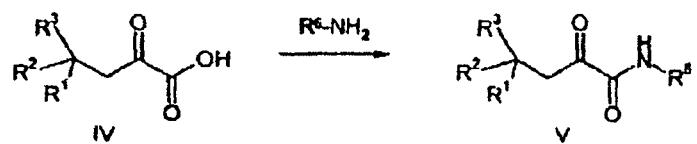
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con oxalato de dietilo en un disolvente apropiado para obtener un cetoéster de la fórmula (III)



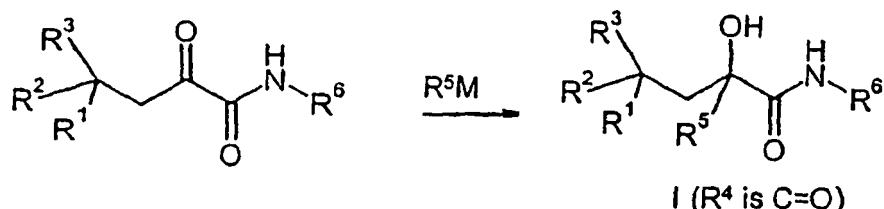
10 (b) hidrolizar el cetoéster de la fórmula (III) para obtener un ácido carboxílico de la fórmula (IV)



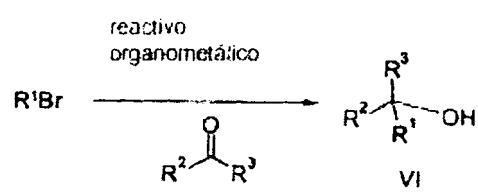
20 (c) hacer reaccionar el ácido carboxílico de la fórmula (IV) con una amina R^6NH_2 en condiciones idóneas de reacción para obtener la amida de la fórmula (V)



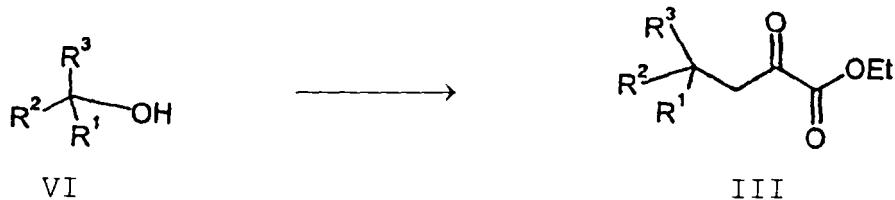
30 y (d) hacer reaccionar la amida de la fórmula (V) con R^5M , en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente apropiado para obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 es $C=O$



45 o bien, (a') hacer reaccionar un bromuro de arilo R^1Br con un reactivo organometálico idóneo en un disolvente apropiado y hacer reaccionar el anión resultante con una cetona que lleve R^2 y R^3 para obtener el alcohol de la fórmula (VI)

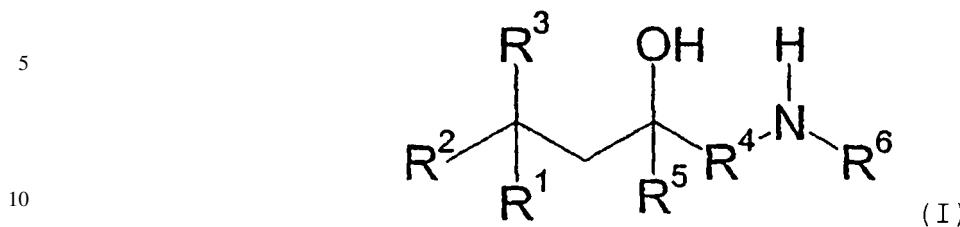


55 (b') hacer reaccionar el alcohol de la fórmula (VI) con el trimetilsilil-enol-éter derivado del piruvato de etilo, en presencia de un ácido de Lewis idóneo, en un disolvente apropiado, para obtener un cetoéster de la fórmula (III)



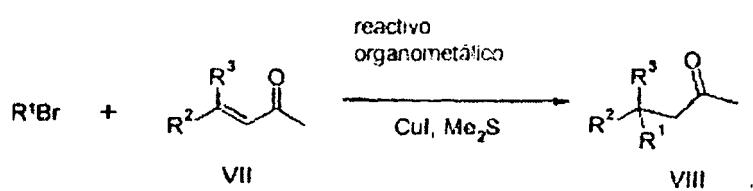
65 y efectuar los pasos (b), (c) y (d), tal como se han descrito anteriormente.

21. Un método para la obtención un compuesto de la fórmula (I)

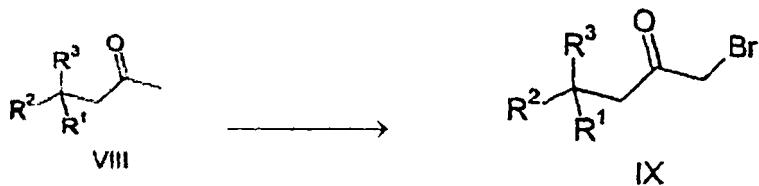


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 tienen los significados definidos anteriormente y R^4 es CH_2 , el método consiste en:

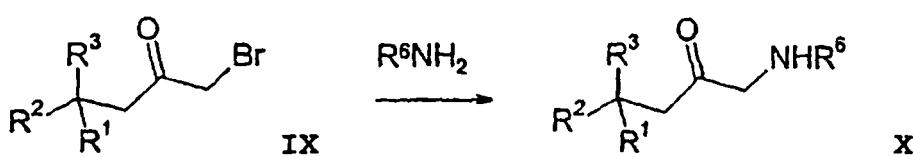
(a) hacer reaccionar un bromuro de arilo o heteroarilo con un reactivo organometálico idóneo en un disolvente apropiado y tratar el anión resultante con una solución de yoduro cuproso en sulfuro de dimetilo y después con una metil-vinil-cetona de la fórmula (VII) que lleva los sustituyentes R^2 y R^3 para formar una metil-cetona de la fórmula (VIII)



(b) hacer reaccionar la metil-cetona de la fórmula (VIII) con un agente bromante idóneo para obtener una bromocetona de la fórmula (IX)



(c) hacer reaccionar la bromocetona de la fórmula (IX) con una amina R^6NH_2 en un disolvente apropiado para obtener una aminocetona de la fórmula (X)



y (d) hacer reaccionar la aminocetona de la fórmula (X) con R^5M , en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente apropiado para obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 es CH_2

