

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 230**

51 Int. Cl.:

A01N 37/12 (2006.01)

A01N 37/44 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08745501 .0**

96 Fecha de presentación: **10.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2150109**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **Uso farmacéutico de amidas sustituidas**

30 Prioridad:

24.04.2007 EP 07106828
30.04.2007 US 926924 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

19.12.2012

73 Titular/es:

HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY
HIGH POINT, NC 27265, US

72 Inventor/es:

EBDRUP, SOREN y
ANDERSEN, HENRIK, SUNE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 230 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

Uso farmacéutico de amidas sustituidas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de amidas sustituidas y a composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas para tratar trastornos en los que es deseable modular la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1). La presente invención también se refiere a amidas sustituidas novedosas, para su uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas, al uso de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos, y a procedimientos terapéuticos que comprenden la administración de los compuestos. Los presentes compuestos modulan la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) y de acuerdo con lo anterior son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa tal modulación, tal como el síndrome metabólico.

Antecedentes de la invención

15 El síndrome metabólico es un problema de salud global importante. En los Estados Unidos, la frecuencia en la población adulta se estima actualmente que es aproximadamente 25 %, y continúa incrementando tanto en los Estados Unidos como en el mundo. El síndrome metabólico se caracteriza por una combinación de resistencia a insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión que conduce a un incremento de morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares. Las personas con el síndrome metabólico están en un riesgo creciente por desarrollar diabetes de tipo 2 franca, cuya frecuencia se está igualmente intensificando.

20 En la diabetes de tipo 2, obesidad y dislipidemia son también altamente frecuentes y alrededor del 70 % de personas con diabetes de tipo 2 adicionalmente tienen hipertensión conduciendo igualmente al crecimiento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

En el ámbito clínico, se conoce desde hace tiempo que los glucocorticoides son capaces de inducir todas las características cardinales del síndrome metabólico y diabetes de tipo 2.

25 La 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) cataliza la generación local de glucocorticoide activo en varios tejidos y órganos incluyendo predominantemente el hígado y el tejido adiposo, pero también por ejemplo, músculo esquelético, hueso, páncreas, endotelio, tejido ocular y ciertas partes del sistema nervioso central. De este modo, 11 β HSD1 sirve como un regulador local de las acciones de glucocorticoides en los tejidos y órganos en los que se expresa (Tannin et al., J. Biol. Chem., 266, 16653 (1991); Bujalska et al., Endocrinology, 140, 3188 (1999); Whorwood et al., J. Clin Endocrinol Metab., 86, 2296 (2001); Cooper et al., Bone, 27, 375 (2000); Davani et al., J. Biol. Chem., 275, 34841 (2000); Brem et al., Hipertension, 31, 459 (1998); Rauz et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42, 2037 (2001); Moisan et al., Endocrinology, 127, 1450 (1990)).

35 El papel de la 11 β HSD1 en el síndrome metabólico y diabetes de tipo 2 está apoyado por varias líneas de evidencia. En seres humanos, el tratamiento con el inhibidor carbenoxolona no específico de la 11 β HSD1 mejora la sensibilidad a insulina en voluntarios sanos delgados y personas con diabetes de tipo 2. Del mismo modo, ratones con inactivación de la 11 β HSD1 son resistentes a resistencia a insulina inducida por obesidad y estrés. De manera adicional, los ratones inactivados presentan un perfil lipídico anti-aterogénico de disminución de triglicéridos VLDL e incremento de HDL-colesterol. De manera inversa, los ratones que sobreexpresan la 11 β HSD1 en adipocitos desarrollan resistencia a insulina, hiperlipidemia y obesidad visceral, un fenotipo que se parece al síndrome metabólico humano (Andrews et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 88, 285 (2003); Walker et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 80, 3155 (1995); Morton et al., J. Biol. Chem., 276, 41293 (2001); Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 14924 (1997); Masuzaki et al., Science, 294, 2166 (2001)).

45 Los aspectos más mecánicos de la modulación de la 11 β HSD1 y por lo tanto la modulación de los niveles de glucocorticoides activos intracelulares se han investigado en varios modelos de roedor y diferentes sistemas celulares. La 11 β HSD1 promueve las características del síndrome metabólico incrementando la expresión hepática de las enzimas que limitan la velocidad en la gluconeogénesis, a saber la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la glucosa-6-fosfatasa, promoviendo la diferenciación de preadipocitos en adipocitos facilitando así la obesidad, estimulando directa e indirectamente la secreción de VLDL hepática, disminuyendo la captación de LDL hepática e incrementando la contractilidad de los vasos (Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 14924 (1997); Morton et al., J. Biol. Chem. 276, 41293 (2001); Bujalska et al., Endocrinology, 140, 3188 (1999); Souness et al., Steroids, 67, 195 (2002); Brindley & Salter, Prog. Lipid Res., 30, 349 (1991)).

Los documentos WO 01/90090, WO 01/90091, WO 01/90092, WO 01/90093, y WO 01/90094 desvelan diversas tiazolsulfonamidas como inhibidores de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 humana, y además establecen que dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunes y depresión.

55 El documento WO 2006/024627 desvela derivados de N-2-Adamantil-2-Fenoxi-Acetamida como inhibidores de la 11-Beta Hidroxiesteroide Deshidrogenasa.

Los inventores han encontrado ahora que las amidas sustituidas que modulan la actividad de la 11 β HSD1 que conduce a concentraciones intracelulares alteradas de glucocorticoide activo. Más específicamente, los presentes compuestos inhiben la actividad de la 11 β HSD1 que conduce a concentraciones intracelulares disminuidas de glucocorticoide activo. De este modo, los presentes compuestos se pueden usar para tratar trastornos en los que un nivel intracelular disminuido de glucocorticoide activo es deseable, tal como por ejemplo, el síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), dislipidemia, obesidad, hipertensión, complicaciones tardías diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, miopatía, desgaste muscular, osteoporosis, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, y efectos adversos de tratamiento o terapia con agonistas de receptores de glucocorticoides.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos, composiciones farmacéuticas y uso de compuestos que modulan la actividad de la 11 β HSD1.

Definiciones

En las siguientes formulas y a lo largo de la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen el significado indicado. Los ejemplos proporcionados en las presentes definiciones en esta solicitud son no inclusivos salvo que se indique de otra manera. Incluyen pero no se limitan a los ejemplos indicados.

El término "tratamiento" o "tratando" se define como el tratamiento y cuidado de un paciente con el propósito de combatir o aliviar la enfermedad, afección, o trastorno, y el término incluye la administración del compuesto activo para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones; aliviando (tanto temporal como permanente) los síntomas o complicaciones; y / o eliminación de la enfermedad, afección, o trastorno. De este modo, "tratamiento" o "tratando" incluye prevención y / o profilaxis de la enfermedad, afección, o trastorno.

El término "farmacéuticamente aceptable" se define como adecuado para la administración a seres humanos sin episodios adversos.

Sumario de la invención

En un aspecto de la invención se proporcionan inhibidores basados en benzamidas sustituidas que modulan la actividad de la 11 β HSD1 que conducen a concentraciones intracelulares alteradas de glucocorticoide activo. Más específicamente, los presentes compuestos inhiben la actividad de la 11 β HSD1 que conduce a concentraciones intracelulares disminuidas de glucocorticoide activo. De este modo, los presentes compuestos se pueden usar para tratar trastornos en los que un nivel disminuido de glucocorticoide activo intracelular es deseable, tal como por ejemplo, el síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), dislipidemia, obesidad, hipertensión, complicaciones tardías diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, miopatía, desgaste muscular, osteoporosis, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, y efectos adversos de tratamiento o terapia con agonistas de receptores de glucocorticoides.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos, composiciones farmacéuticas y uso de compuestos que modulan la actividad de la 11 β HSD1.

La presente invención además se refiere al uso en terapia de los compuestos de acuerdo con la invención, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, al uso de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos, y a procedimientos terapéuticos que comprenden la administración de dichos compuestos.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un compuesto que es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-Ciclopropil-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-metil-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-etil-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-isopropil-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-N-metil-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-2,2, N-trimetil-butiramida; y

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroximetil-adamantan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;

o una sal de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualesquiera formas tautómeras.

5 En otra realización, la presente invención proporciona la preparación novedosa de una composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones, trastornos, o enfermedades en los que una modulación o una inhibición de la actividad de la 11 β HSD1 es beneficiosa.

En otra realización, la presente invención proporciona la preparación novedosa de una composición farmacéutica, en la que: las afecciones, trastornos, y enfermedades están influenciados por niveles de glucocorticoides intracelulares.

10 En otra realización, la presente invención proporciona la preparación novedosa de una composición farmacéutica, en la que: las afecciones, trastornos, o enfermedades se seleccionan entre síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), la progresión de TGA a diabetes de tipo 2, la progresión del síndrome metabólico en diabetes de tipo 2, complicaciones tardías diabéticas, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, y los efectos adversos de tratamiento o terapia por agonistas de receptores de glucocorticoides.

15 En otra realización, la presente invención proporciona la preparación novedosa de una composición farmacéutica, en la que: la composición farmacéutica es adecuada para una vía de administración seleccionada entre oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar, y parenteral.

20 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos novedosos, que son agentes útiles para el tratamiento de afecciones, trastornos, o enfermedades en los que es beneficioso una modulación o una inhibición de la actividad de la 11 β HSD1.

En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos novedosos en los que las afecciones, trastornos, y enfermedades están influenciados por niveles intracelulares de glucocorticoides.

25 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos novedosos en los que las afecciones, trastornos, o enfermedades se seleccionan entre síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), progresión de TGA a diabetes de tipo 2, progresión de síndrome metabólico en diabetes de tipo 2, complicaciones tardías diabéticas, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, y los efectos adversos de tratamiento o terapia por agonistas de receptores de glucocorticoides.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención conjuntamente con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa, que es adecuada para la administración oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar, o parenteral.

35 Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y pueden aparecer en forma de racematos, mezclas racémicas, y en forma de enantiómeros o diastereoisómeros individuales, estando todas las formas isoméricas incluidas en la presente invención así como sus mezclas.

40 La presente invención también abarca las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquiladas. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, y nítrico. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinnámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos, y cetoglutaratos. Además, ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci., 66, 2 (1977), que se incorporan en el presente documento por referencia. Los ejemplos sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, bario, calcio, magnesio, zinc, y calcio. Los ejemplos de aminas y aminas orgánicas incluyen amonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, colina, N,N'-dibenciletilen-diamina, N-bencilfeniletilamina, N-metil-D-glucamina, y guanidina. Los ejemplos de aminoácidos catiónicos incluyen lisina, arginina, e histidina.

50

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos están abarcados dentro del ámbito de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con 1 a 4 equivalentes de una base tal como hidróxido sódico, metóxido de sodio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de calcio, e hidróxido de magnesio, en disolventes tal como éter, THF, metanol, terc-butanol, dioxano, e isopropanol, etanol. Se pueden usar mezclas de disolventes. También se pueden usar bases orgánicas tales como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guanidina y sus derivados etc. De manera alternativa, las sales de adición de ácido, siempre se puedan aplicar se preparan mediante tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, y ácido tartárico en disolventes tales como acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, THF, y dioxano. También se puede usar mezcla de disolventes.

Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte de esta invención se pueden preparar mediante el uso de reactivos en su forma enantiomérica individual en el proceso siempre que sea posible o llevando a cabo la reacción en la presencia de reactivos o catalizadores en su forma enantiomérica individual o mediante la resolución de la mezcla de estereoisómeros mediante procedimientos convencionales. Alguno de los procedimientos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolución enzimática, resolución de las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales tales como ácido mandélico, ácido camforsulfónico, ácido tartárico, y ácido láctico, siempre que sean aplicables o bases quirales tales como brucina, (R)- o (S)-feniletilamina, alcaloides cinchona y sus derivados. Los procedimientos usados comúnmente están recopilados por Jaques et al. en "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Más específicamente el compuesto de la presente invención se pueden convertir en una mezcla 1:1 de amidas diastereoméricas mediante tratamiento con amins quirales, aminoácidos, aminoalcoholes derivados de aminoácidos; se pueden emplear condiciones de reacción convencionales para convertir el ácido en una amida; los diastereómeros se pueden separar o bien mediante cristalización fraccionada o cromatografía y los estereoisómeros de los compuestos se pueden preparar mediante hidrólisis de amida diastereomérica.

Diversos polimorfos de los compuestos que forman parte de esta invención se pueden preparar mediante cristalización de dichos compuestos en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes usados comúnmente o sus mezclas para recristalización; cristalizaciones a temperaturas diferentes; diversos modos de enfriamiento, que varían entre enfriamiento muy rápido a muy lento durante las cristalizaciones. También se pueden obtener polimorfos mediante calentamiento o fusión del compuesto seguido de un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de RMN de sonda de sólidos, espectroscopía IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención alteran, y más específicamente, reducen el nivel de glucocorticoide activo intracelular y de acuerdo con lo anterior son útiles para el tratamiento de afecciones, trastornos, y enfermedades en los que es útil tal modulación o reducción.

De acuerdo con lo anterior, los presentes compuestos pueden ser aplicables para el tratamiento del síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), Diabetes Latente Autoinmune en el Adulto (DLAA), diabetes de tipo 1, complicaciones tardías diabéticas que incluyen enfermedades cardiovasculares, trastornos cardiovasculares, trastornos de metabolismo de lípidos, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, desregulación de la presión intraocular incluyendo glaucoma, trastornos inmunes, respuestas inmunes inapropiadas, trastornos de músculo esquelético, trastornos gastrointestinales, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), crecimiento de pelo reducido u otras enfermedades, trastornos o afecciones que están influenciados por los niveles de glucocorticoide intracelular, efectos adversos de niveles en sangre adversos de glucocorticoide activo endógeno o exógeno, y cualquiera de sus combinaciones, efectos adversos de incremento de niveles en plasma de glucocorticoide activo endógeno, enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedades autoinmunes, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedades inflamatorias, efectos adversos de agonista de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedades con un componente inflamatorio, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides como parte de quimioterapia de cáncer, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides para trauma quirúrgico/post-quirúrgico u otro, efectos adversos de terapia por agonistas de receptores de glucocorticoides en el contexto de trasplante de órganos o tejidos o efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides en otras enfermedades, trastornos o afecciones en los que los agonistas de receptores de glucocorticoides proporcionan efectos clínicamente beneficiosos.

Más específicamente los presentes compuestos pueden ser aplicables para el tratamiento del síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, diabetes como consecuencia de obesidad, resistencia a insulina, hiperglicemia, hiperglicemia prandial, hiperinsulinemia, secreción de insulina baja de manera inapropiada, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), producción de glucosa hepática incrementada, diabetes de tipo 1, LADA, diabetes pediátrica, dislipidemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia,

hipercolesterolemia, colesterol HDL disminuido, relación alterada de LDL/HDL, otros trastornos de metabolismo lipídico, obesidad, obesidad visceral, obesidad como consecuencia de diabetes, ingesta de alimentos incrementada, hipertensión, complicaciones tardías diabéticas, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, hipertrofia cardiaca, isquemia de miocardio, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, apoplejía, infarto de miocardio, arritmia, flujo de sangre disminuido, disfunción eréctil (masculina o femenina), miopatía, pérdida de tejido muscular, desgaste muscular, catabolismo muscular, osteoporosis, desarrollo lineal disminuido, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, muerte neuronal, función cognitiva alterada, depresión, ansiedad, trastornos de alimentación, regulación de apetito, migraña, epilepsia, adicción a sustancias químicas, trastornos de la presión intraocular, glaucoma, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), respuestas inmunes inapropiadas, polarización de auxiliares T 1/auxiliares 2 inapropiada, infecciones bacterianas, infecciones micobacterianas, infecciones fúngicas, infecciones virales, infestaciones de parásitos, respuestas subóptimas a inmunizaciones, disfunción inmune, calvicie parcial o completa, u otras enfermedades, trastornos o afecciones que están influenciadas por los niveles de glucocorticoides intracelulares y cualquiera de sus combinaciones, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedades alérgicas - inflamatorias tales como asma y dermatitis atópica, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de trastornos del sistema respiratorio por ejemplo, asma, fibrosis quística, enfisema, bronquitis, hipersensibilidad, pneumonitis, pneumonías eosinófilas, fibrosis pulmonar, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de trastornos del sistema inmune, tejido conectivos y articulaciones por ejemplo, artritis reactiva, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus sistémico eritematoso, nefritis de lupus, púrpura de Henoch-Schönlein, granulomatosis de Wegener, arteritis temporal, esclerosis sistémica, vasculitis, sarcoidosis, dermatomiositis-polimiositis, pemfigus vulgaris; efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedades endocrinológicas tales como hipertiroidismo, hipoaldosteronismo, hipopituitarismo; efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedades hematológicas por ejemplo, anemia hemolítica, trombocitopenia, hemoglobinuria paroxismal nocturna; efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de cáncer tales como enfermedades de médula espinal, compresión neoplásica de la médula espinal, tumores cerebrales, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, nauseas inducidas por quimioterapia, efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de enfermedades de la articulación muscular y neuro-muscular por ejemplo, miastenia gravis y miopatías hereditarias (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne), efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides en el contexto de cirugía y trasplante por ejemplo, trauma, estrés post-quirúrgico, estrés quirúrgico, trasplante renal, trasplante de hígado, trasplante de pulmón, trasplante de islotes de páncreas, trasplante de células del tronco sanguíneo, trasplante de médula ósea, trasplante de corazón, trasplante de glándulas adrenales, trasplante de tráquea, trasplante de intestino, trasplante de córnea, injerto de piel, queratoplastia, implante de lentes y otros procedimientos donde es beneficiosa la inmunosupresión con agonistas de receptores de glucocorticoides; efectos adversos de tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides de abscesos de cerebro, nauseas/vómitos, infecciones, hipercalcemia, hiperplasia adrenal, hepatitis autoinmune, enfermedades de la médula espinal, aneurismas saculares o efectos adversos para el tratamiento por agonistas de receptores de glucocorticoides en otras enfermedades, trastornos y afecciones en los que los agonistas de receptores de glucocorticoides proporcionan efectos clínicamente beneficiosos.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para uso como una composición farmacéutica.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de acuerdo con la invención conjuntamente con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica preferiblemente en forma de dosificación unitaria comprende entre aproximadamente 0,05 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg/día y aproximadamente 1.000 mg/día, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg/día y aproximadamente 500 mg/día de un compuesto de acuerdo con la invención.

En otra realización, el paciente se trata con un compuesto de acuerdo con la invención durante al menos aproximadamente 1 semana, durante al menos aproximadamente 2 semanas, durante al menos aproximadamente 4 semanas, durante al menos aproximadamente 2 meses o durante al menos aproximadamente 4 meses.

En otra realización más, la composición farmacéutica es para la administración oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos y enfermedades en los que es beneficioso la modulación o una inhibición de la actividad de la 11 β HSD1.

La invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de trastornos y enfermedades en los que es beneficioso una modulación o una inhibición de la actividad de la 11 β HSD1, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

- 5 En una realización preferida de la invención los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualesquiera enfermedades y afecciones que están influenciados por los niveles de glucocorticoides intracelulares como se ha mencionado anteriormente.

De este modo, en una realización preferida de la invención los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones y trastornos donde es deseable un nivel disminuido de glucocorticoide intracelular activo, tales como las afecciones y enfermedades mencionados anteriormente.

10 En una realización más preferida de la invención los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), progresión de TGA a diabetes de tipo 2, progresión del síndrome metabólico en diabetes de tipo 2, complicaciones tardías diabéticas (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, y aterosclerosis), trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, y, los efectos adversos de tratamiento o terapia por agonistas de receptores de glucocorticoides.

En otra realización de la presente invención, la vía de administración puede ser cualquier vía que transporte de manera eficaz un compuesto de acuerdo con la invención al sitio apropiado o deseado de acción, tal como oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar, o parenteral.

20 En otro aspecto adicional de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas en cualesquiera relaciones adecuadas. Tales sustancias activas adicionales se pueden por ejemplo, seleccionar entre agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes que modifican el metabolismo de lípidos, agentes antihipertensores, agonistas de receptores de glucocorticoides, agentes para el tratamiento y / o prevención de complicaciones que se producen por o están asociados a diabetes y agentes para el tratamiento y / o prevención de complicaciones y trastornos que se producen por o están asociados a obesidad.

De este modo, en un aspecto adicional de la invención los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes que regulan el apetito.

Tales agentes se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en agonistas de CART (transcripción regulada por cocaína anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de FNT (factor de necrosis tumoral), agonistas de FLC (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de PU FLC (proteína de unión a factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas β 3, agonistas de HEM (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de HCM (hormona de concentración de melanocitos), agonistas de CCQ (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos de serotonina y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos de liberación de la hormona de crecimiento, agonistas de HLT (hormona de liberación de tireotropina), moduladores de PNA 2 o 3 (proteína de no acoplamiento 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, RAPP (receptor activado por proliferador de peroxisomas), moduladores de RRX (receptor de retinoide X), agonistas de TR β , inhibidores de la PRAG (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de H3 histamina, antagonistas de opioides (tal como naltrexona), exendina-4, PTG-1 y factor neurotrópico ciliar.

En una realización de la invención el agente antiobesidad es leptina; dexanfetamina o anfetamina; fenfluramina o dexfenfluramina; sibutramina; orlistat; mazindol o fentermina.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos de insulina y derivados tales como los descritos en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana N^{B29}-tetradecanoilo des (B30), documentos EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana Asp^{B28}, documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys^{B29} Pro^{B29}, documento EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus, todos ellos se incorporan en el presente documento por referencia, PTG-1 (péptido-1 de tipo glucagón) y derivados de PTG-1 tal como los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, que se incorpora en el presente documento por referencia así como los agentes hipoglucémicos oralmente activos.

Los agentes hipoglucémicos oralmente activos preferiblemente comprenden sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas de glucagón tales como los descritos en el documento WO 99/01423 de Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc., agonistas de PTG-1, abridores de los canales de potasio tales como los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S que se incorporan en el presente documento por referencia, inhibidores de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicados en la estimulación de la gluconeogénesis y / o glicogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antihiperlipidémicos y agentes antilipidémicos como moduladores de RAPP α , moduladores de RAPP δ , inhibidores de la absorción de colesterol,

inhibidores de la LSH (lipasa sensible a hormonas) e inhibidores de HMG CoA (estatinas), ácido nicotínico, fibratos, intercambiadores de aniones, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, resinas de ácidos biliares, agonistas de RRX y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β .

5 En una realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo de insulina o derivado, tales como la insulina humana N^{6E29}-tetradecanoil des (B30), la insulina humana Asp^{B28}, la insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus®, o una preparación mixta que comprende uno o más de éstos.

En una realización adicional los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glicazida.

10 En otra realización los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanida por ejemplo, metformina.

En otra realización más los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida por ejemplo, repaglinida o senaglinida.

15 En otra realización más los presentes compuestos se administran en combinación con una tiazolidinediona por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o compuestos desvelados en el documento WO 97/41097 tal como 5-[[4-[3-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinil]metoxi]fenil-metil]tiazolidina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la sal de potasio.

En otra realización más los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con los sensibilizadores de insulina desvelados en el documento WO 99/19313 tales como ácido (-) 3-[4-[2-fenoxazin-10- il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente la sal de arginina.

20 En una realización adicional los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de la α -glucosidasa por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En otra realización los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa con el canal de potasio dependiente de ATP de las células β por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida o repaglinida.

25 Además, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con nateglinida.

En otra realización más los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antihiperlipidémico o agente antilipidémico por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, tesaglitazar, EML-4156, LY-818, MK-767, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, acipimox, probucol, ezetimibe o dextrotiroxina.

30 En una realización adicional los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina, insulina y lovastatina, etc.

35 Además, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antihipertensores. Ejemplos de agentes antihipertensores son los bloqueadores β tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol, fumerato, esmolol, acebutolol, metoprolol, acebutolol, betaxolol, celiprolol, nebivolol, tertatolol, oxprenolol, amisolalul, carvedilol, labetalol, bloqueadores del receptor β_2 por ejemplo, S-atenolol, OPC-1085, inhibidores de la ACE (enzima convertora de angiotensina) tales como quinapril, lisinopril, enalapril, captopril, benazepril, perindopril, trandolapril, fosinopril, ramipril, cilazapril, delapril, imidapril, moexipril, espirapril, temocapril, zofenopril, S-5590, fasidotril, Hoechst-Marion Roussel: 100240 (documento EP 00481522), omapatrilat, gemopatrilat y GW-660511, bloqueadores de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem, amlodipina, nitrendipina, verapamil, lacidipina, lercanidipina, aranidipina, cilnidipina, clevidipina, azelnidipina, barnidipina, efonodipina, iasidipina, iemildipina, iercanidipina, manidipina, nilvadipina, pranidipina, furnidipina, bloqueadores α tales como doxazosin, urapidil, prazosin, terazosin, bunazosin y OPC-28326, diuréticos tales como tiazidas/sulfonamidas (por ejemplo, bendroflumetazida, clortalidona, hidroclorotiazida y clopamida), diuréticos de bucle (por ejemplo, bumetanida, furosemida y torasemida) y diuréticos que ahorran potasio (por ejemplo, amilorida, espironolactona), antagonistas de endotelina ET-A tales como ABT-546, ambriestan, atrasentan, SB-234551, CI-1034, S-0139 y YM-598, antagonistas de endotelina por ejemplo, bosentan y J-104133, inhibidores de renina tales como aliskiren, antagonistas de vasopresina V1 por ejemplo, OPC-21268, antagonistas de vasopresina V2 tales como tolvaptan, SR-121463 y OPC-31260, agonistas de péptido natriurético de tipo B por ejemplo, Nesiritida, antagonistas de angiotensina II tales como irbesartan, candesartancilexetil, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, candesartan, CL-329167, eprosartan, iosartan, olmesartan, prazosartan, TA-606, y YM-358, agonistas de 5-HT2 por ejemplo, fenoldopam y ketanserina, antagonistas de adenosina A1 tales como naftopidil, N-0861 y FK-352, antagonistas de tromboxano A2 tales como KT2-962, inhibidores de la endopeptidasa por ejemplo, ecadotril, agonistas de óxido nítrico tales como LP-805, antagonistas de dopamina D1 por ejemplo, MYD-37, agonistas de dopamina D2 tales como nolomirol, ácidos grasos

n-3 por ejemplo, omacor, agonistas de prostaciclina tales como treprostinil, beraprost, agonistas de la PGE1 por ejemplo, ecraprost, moduladores de la Na⁺/K⁺ ATPasa por ejemplo, PST-2238, activadores de los canales de potasio por ejemplo, KR-30450, vacunas tales como PMD-3117, Indapamidas, CGRP-unigen, estimuladores de la guanilato ciclasa, hidralazinas, metildopa, docarpamina, moxonidina, Co-Aprovel, MondoBiotech-811.

- 5 Se puede hacer referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Además, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agonistas de receptores de glucocorticoides. Ejemplos de tales agonistas de receptores de glucocorticoides son betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, beclometasona, butixicort, clobetasol, flunisolida, flucatisona (y análogos), mometasona, triamcinolonacetona, triamcinolonhexacetona GW-685698, NXC-1015, NXC-1020, NXC-1021, NS-126, P-4112, P-4114, RU-24858 y series de T-25.

Se debe entender que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente uno o más sustancias adicionales farmacológicamente activas se consideran que están dentro del ámbito de la presente invención.

15 **Composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en o bien dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualesquiera otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como los desvelados en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración mediante cualquier vía adecuada tales como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo la vía oral la preferida. Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas duras o blandas, comprimidos, trociscos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar con revestimientos tales como revestimientos entéricos o se pueden formular de manera que proporcionen liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles acuosas y no acuosas, así como polvos estériles a reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de uso. También se contemplan formulaciones inyectables de liberación prolongada por estar dentro del ámbito de la presente invención.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes etc.

Una dosificación oral típica está en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, y más preferido entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día administrado en una o más dosificaciones tales como 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualesquiera enfermedades concomitantes a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones de pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces al día tales como 1 a 3 veces al día puede contener entre 0,05 y aproximadamente 2000 mg, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 500 mg., entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg.

Para las vías parenterales, tales como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, típicamente las dosis están en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Los compuestos de esta invención en general se utilizan como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos son una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre y una sal de adición básica de un compuesto que tiene la utilidad de un ácido libre. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención que en general se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención, contiene una base libre las sales se preparan de una manera convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico del ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención, contiene un ácido libre tales sales se preparan de una manera convencional mediante tratamiento de una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como ion sodio o amonio. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de compuestos para uso de acuerdo con la presente invención y éstas forman un aspecto adicional de la presente invención.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los presentes compuestos en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o cacahuete. Tales soluciones acuosas deben estar tamponadas adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, jarabe, fosfolípidos, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilos inferiores de celulosa, ácidos silícicos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos de ácidos grasos y diglicéridos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o mezclados con una cera. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes o de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

Las composiciones farmacéuticas formadas mediante combinación de los compuestos de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran después fácilmente en una diversidad de formas de dosificación adecuadas para las vías desveladas de administración. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden estar en la forma de polvo o gránulos, como una solución o suspensión en líquido acuoso y no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite.

Las composiciones propuestas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en gomas edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes de lubricación, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un largo período. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso con el tiempo tal como monostearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas descritas en las Patentes de Estados Unidos Números 4.356.108; 4.166.452; y 4.265.874, incorporadas en el presente documento por referencia, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden preparar en forma de cápsulas de gelatina duras donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o una cápsula de gelatina blanda en la que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquilo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno - oxiacetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los establecidos anteriormente, y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes..

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención también pueden estar en la forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o ácido de maní, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, y agente aromatizante y colorante. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleoginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes adecuados agentes de suspensión descritos anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites estériles, no volátiles, se emplean de manera conveniente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite no volátil suave usando mono- o diglicéridos sintéticos. Además, encuentran uso ácidos grasos tal como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las composiciones también pueden estar en la forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto y de este modo se funde en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Para los propósitos de esta aplicación, las aplicaciones tópicas incluirán colutorios y gárgaras.

Los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar en la forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Además, alguno de los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención puede formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos también están abarcados por el ámbito de la presente invención.

De este modo, en una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención, o una sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación se puede comprimir, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo o puede estar en la forma de trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero usualmente estará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Un comprimido típico que se puede preparar mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales puede contener:

Núcleo	
Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	5,0 mg
Lactosum PH. Eur.	67,8 mg
Celulosa, microcrist. (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Magnesii stearas PH. Eur.	c. s.
Revestimiento	
Hidroxipropil metilcelulosa	aprox. 9 mg
Mywacett 9-40 T**	aprox. 0,9 mg
Polacrilin potasio NF, disgregante de comprimido, Rohm and Haas.	
** Monoglicérido acilado usado como plastificante para revestimiento de películas.	

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente que es un mamífero, especialmente un ser humano en necesidad del mismo. Tales mamíferos incluyen también animales, tanto animales domésticos, por ejemplo, mascotas del hogar, y animales no domésticos tales como de vida salvaje.

Cualquier característica o combinación de características descritas en el presente documento se considera esencial para esta invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos más abajo de preparación de los compuestos de la invención.

La presente invención se ilustra además en los siguientes ejemplos representativos que, sin embargo, no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna manera.

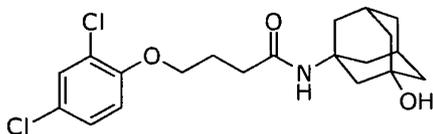
Ejemplos

Los siguientes ejemplos y procedimientos generales se refieren a compuestos intermedios y productos finales identificados en la memoria descriptiva y en los esquemas de síntesis. La preparación de los compuestos de la presente invención se describe en detalle usando los siguientes ejemplos. De manera ocasional, la reacción puede no ser aplicable como se describe a cada compuesto incluido dentro del ámbito descrito en la invención. Los compuestos para lo que esto sucede se reconocerán fácilmente por los expertos en la técnica. En estos casos las reacciones se pueden realizar de manera exitosa mediante modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, que es, mediante protección apropiada de grupos de interferencia, mediante cambio a otros reactivos convencionales, o mediante la modificación rutinaria de las condiciones de reacción. De manera alternativa, otras reacciones descritas en el presente documento o de otra manera convencional serán aplicables a la preparación de los compuestos correspondientes de la invención. En todos los procedimientos preparativos, todos los materiales de partida son conocidos o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida conocidos. Las estructuras de los compuestos se confirman por o bien análisis elemental o resonancia magnética nuclear (RMN), en el que los máximos asignados a los protones característicos en los compuestos de título se presentan cuando sea apropiado. Desplazamientos de RMN de H^1 (δ_H) se proporcionan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano como referencia interna estándar. P. de f.: es punto de fusión y se proporciona en $^{\circ}C$ y no está corregido. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando la técnica descrita por W.C. Still et al., J. Org. Chem. 43: 2923 (1978) sobre gel de sílice 60 Merck (Art. 9385). Los análisis de HPLC se realizan usando columna de 5 μm C18 4 x 250 mm eluida con diversas mezclas de agua y acetonitrilo, flujo = 1 ml/min, como se describe en la sección experimental.

Ejemplos

Ejemplo 1-1 (Procedimiento General (A))* ejemplo comparativo

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-((1R,3S,5R,7S)-3-hidroxi-adamantan-1-il)-butiramida



5

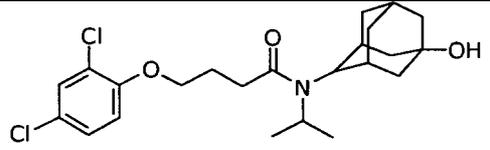
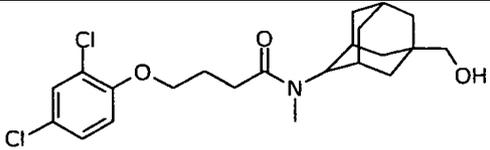
A una solución agitada de ácido 4-(2,4-dicloro-fenoxi)-bútrico (0,8 g, 3,21 mmol) en THF seco (25 ml) se añadió HOBt (0,48 mg, 3,533 mmol) y EDAC (0,68 g, 3,533 mmol). Después de agitar durante 10 min. a temperatura ambiente, se añadieron DIPEA (0,62 ml) y 3-amino-adamantan-1-ol (0,59 g, 3,533 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 hrs. a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles a vacío y se añadió agua al residuo (25 ml) seguido de la extracción con EtOAc (3 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se cristalizó el residuo oleoso en dietil éter (5 ml) produciendo después de secar a 50°C a vacío 800 mg (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN de H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 - 1,58 (m, 6H), 1,70 - 1,85 (m, 6H), 1,91 (c, 2H) 2,09 (s a, 2H), 2,21 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,48 (s a, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,57 (d, 1H).

15

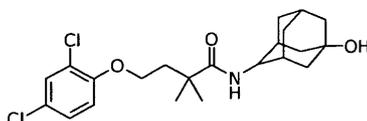
De manera similar como se describe en el ejemplo 1-1 se prepararon los siguientes compuestos.

Nº de ejemplo	Estructura	Pm	Nombre de IUPAC	CL/EM
1 - 18		438,40	N-Ciclopropil-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida	439
1 - 27		397,12	4-(2,4-Diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida	398
1 - 32		411,14	4-(2,4-Diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-metilbutiramida	412
1 - 33		425,15	4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-etil-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida	426
1 - 55		412,35	4-(2,4-Diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-butiramida	413

1 - 56		440,4	4-(2,4-Diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-isopropil-butiramida	441
1 - 65		425,15	4-(2,4-Diclorofenoxi)-N-(5-hidroximetil-adamantan-2-il)-N-metil-butiramida	426

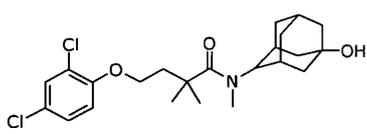
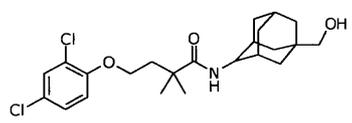
Ejemplo 2-1

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida



- 5 A una solución agitada de ácido 4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2,2-dimetil-butírico (250 g, 0,902 mmol, preparado de una manera similar a la descrita en J. Am. Chem. Soc. 89, 2500 - 1 (1967)) en DMF seca (3 ml) se añadió HOBt (180 mg, 1,173 mmol) y EDAC (225 mg, 1,173 mmol). Después de agitar durante 1 hr a temperatura ambiente, se añadieron DIPEA (306 ml) y 4-aminoadamantan-1-ol (181 mg, 1,082 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 hrs. a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles *a vacío* y se purificó el residuo usando prep. HPLC/EM produciendo
- 10 153 mg (40 %) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 6H), 1,52 (c, 4H), 1,69 - 1,79 (m, 4H), 1,87 (d, 2H), 2,02 - 2,16 (m, 5H), 2,57 (s a, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,02 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), m/z: 426,6 [M+1]⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a las del ejemplo 2-1.

Nº de ejemplo	Estructura	Pm	Nombre de IUPAC	CL/EM
2 - 2		440,41	4-(2,4-Diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-2,2,N-trimetil-butiramida	441
2 - 4		440,41	4-(2,4-Diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida	441

15

Procedimientos farmacológicos

Ensayo de enzimas 11 β HSD1

Materiales

- 20 3H -cortisona y perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) recubiertas con anti-conejo Ig se compraron en Amersham Pharmacia Biotech, β -NADPH era de Sigma y anticuerpos anti-cortisol de conejo se compraron en Fitzgerald. Un extracto de levadura transformada con 11 β HSD1- h (Hult et al., FEBS Lett., 441, 25 (1998)) se usó como fuente de enzima. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (10 mM). Todas las diluciones se realizaron en un tampón que contenía TRIS-HCl 50 mM (Sigma Chemical Co), EDTA 4 mM (Sigma Chemical Co), BSA al 0,1% (Sigma Chemical Co), Tween-20 al 0,01% (Sigma Chemical Co) y bacitracina al 0,005% (Novo Nordisk

A/S), pH = 7,4. Las placas Optiplate de 96 pocillos fueron suministradas por Packard. La cantidad de ³H-cortisol unida a las perlas de SPA se midieron sobre un TopCount NXT, Packard.

Procedimientos

5 11 β HSD1 - h, ³H-cortisona 120 nM, β -NADPH 4 mM, anticuerpo (1:200), diluciones en serie del compuesto de ensayo y partículas de SPA (2 mg/pocillo) se añadieron a los pocillos. La reacción se inició mezclando diferentes componentes y se dejó en agitación durante 60 min a 30°C. la reacción se detuvo mediante la adición de 10 veces de exceso de un tampón de parada que contenía carbenoxolona 500 μ M y cortisona 1 μ M. Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism.

10

Tabla 1

Inhibición de la 11 β HSD1 humana por los compuestos de la invención	
Nº de Ejemplo	Valores de CI ₅₀ de la 11 β HSD1 - h (nM)
1 - 18	209
1 - 27	4
1 - 32	4
1 - 33	7
1 - 55	2
1 - 56	322
1 - 65	4
2 - 1	2
2 - 2	3

15 Las características descritas en la descripción anterior y / o en las reivindicaciones pueden tanto de manera separada como en cualquier combinación de las mismas ser material para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
 N-Ciclopropil-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida;
 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida;
- 5 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-metil-butiramida;
 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-etil-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida;
 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-butiramida;
 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-isopropil-butiramida;
 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-N-metil-butiramida;
- 10 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-2,2,N-trimetil-butiramida; y
 4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroximetil-adamantan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- o una sal del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualesquiera formas tautómeras.
- 15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-(2,4-diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-butiramida o una sal del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-(2,4-diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-metil-butiramida o una sal del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-(2,4-diclorofenoxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-butiramida o una sal del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.
5. Una combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y una o más sustancias activas adicionales.
6. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 5 conjuntamente con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una combinación como se define en la reivindicación 5, o una composición como se define en la reivindicación 6, para su uso como un medicamento.
8. El compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 7 para uso en el tratamiento de afecciones, trastornos, o enfermedades en el que una modulación o una inhibición de la actividad de la 11 β HSD1 es beneficiosa.
- 30 9. El compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 8, en el que las afecciones, trastornos, y enfermedades están influenciados por los niveles de glucocorticoides intracelulares.
10. El compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 8, en el que las afecciones, trastornos, o enfermedades se seleccionan entre síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), progresión de TGA a diabetes de tipo 2, progresión de síndrome metabólico en diabetes de tipo 2, complicaciones tardías diabéticas, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, y los efectos adversos de tratamiento o terapia por agonistas de receptores de glucocorticoides.
- 35 11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o a combinación de acuerdo con la reivindicación 5 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones, trastornos, o enfermedades en el que una modulación o una inhibición de la actividad de la 11 β HSD1 es beneficiosa.
- 40 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las afecciones, trastornos, o enfermedades se seleccionan entre síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (TGA), glucosa en ayuno alterada (GAA), la progresión de TGA a diabetes de tipo 2, la progresión del síndrome metabólico en diabetes de tipo 2, complicaciones tardías diabéticas, trastornos
- 45

neurodegenerativos y psiquiátricos, y los efectos adversos de tratamiento o terapia por agonistas de receptores de glucocorticoides.