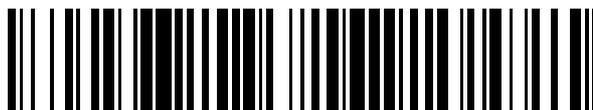


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 148**

51 Int. Cl.:
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09701170 .4**
96 Fecha de presentación: **08.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231676**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **(E)-N-{3-[FLUORO-11H-10-OXA-1-AZA-DIBENZO-[A,D]-CICLOHEPTEN-5-ILIDEN)-PROPI]-FENIL}-METILSULFONAMIDA COMO MODULADOR DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE.**

30 Prioridad:
11.01.2008 US 20520 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73 Titular/es:
**ELI LILLY & COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
**CARSON, Matthew, William y
COGLAN, Michael, Joseph**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 148 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

(E)-N-(3-[1-(8-fluoro-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-5-iliden)-propil]-fenil)-metilsulfonamida como modulador del receptor de glucocorticoides para el tratamiento de artritis reumatoide

5 La presente invención se refiere a agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios e inmunes que responden a glucocorticoides esteroideos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes, y a intermedios y a procedimientos útiles en la síntesis de los agentes terapéuticos.

10 Los glucocorticoides esteroideos de origen natural, así como los sintéticos, han sido usados ampliamente durante más de cincuenta años para el tratamiento de trastornos inmunes e inflamatorios agudos y crónicos, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre reumática, asma, rinitis alérgica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa. Sin embargo, el uso de glucocorticoides está asociado frecuentemente con efectos secundarios graves y a veces irreversibles, tales como pérdida ósea/osteoporosis, hiperglucemia, diabetes mellitus, hipertensión, glaucoma, atrofia muscular, síndrome de Cushing y psicosis. De esta manera, sigue habiendo una necesidad de terapias alternativas que posean los efectos beneficiosos de los glucocorticoides esteroideos, pero con una menor incidencia o probabilidad de efectos secundarios relacionados.

15 Los glucocorticoides regulan la transcripción genética después de la formación de un complejo con el receptor de glucocorticoides (GR). Tras la unión de los glucocorticoides, el complejo GR-glucocorticoide se transloca al núcleo celular, donde se une a los elementos de respuesta a la hormona glucocorticoide (GRE) en las regiones promotoras de genes particulares. A continuación, el complejo GR-glucocorticoide/GRE, a su vez, activa (transactivación) o inhibe la transcripción de los genes situados proximalmente. Como alternativa, el complejo GR-glucocorticoides puede regular negativamente la transcripción de genes mediante un proceso que no implica la unión al ADN. En este proceso, denominado transrepresión, el complejo GR-glucocorticoide entra en el núcleo e interactúa directamente (a través de una interacción proteína-proteína) con otros factores de transcripción, reprimiendo su capacidad de inducir la transcripción de genes y, de esta manera, la expresión de proteínas.

20 La búsqueda de ligandos GR adecuados como reemplazos de glucocorticoides esteroideos se ve obstaculizada por el hecho de que los otros receptores de hormonas esteroides, por ejemplo, el receptor de andrógenos (AR), el receptor de mineralocorticoides (MR) y el receptor de progesterona (PR), que median otros procesos fisiológicos, tienen dominios de unión a ligandos homólogos a GR. Como resultado, los ligandos GR tienen un potencial de reactividad cruzada con estos otros receptores. De esta manera, un atributo deseado de un reemplazo de glucocorticoides esteroideos es que se una a GR con mayor afinidad con relación a los otros receptores de hormonas esteroides.

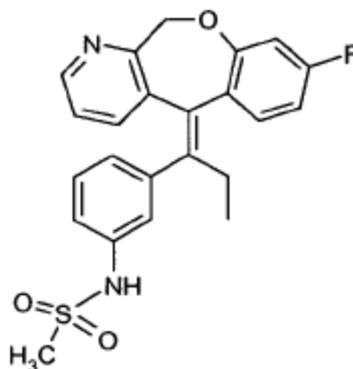
25 Conocimientos recientes demuestran que los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides pueden ser mantenidos en ausencia de unión de GR al ADN. Como consecuencia de ello, los mecanismos de acción de los glucocorticoides, mediados principalmente por interacciones GR proteína-proteína (por ejemplo, transrepresión) se cree que son suficientes para inducir la respuesta anti-inflamatoria. Además, muchos de los efectos secundarios de la terapia con glucocorticoides (por ejemplo, hiperglucemia, diabetes mellitus, glaucoma y atrofia muscular) se cree ahora que están mediados predominantemente por mecanismos transactivacionales tras la unión de GR al ADN. De esta manera, un agente que es capaz de diferenciar una transrepresión mediada por GR de una transactivación mediada por GR es particularmente deseable. Además, un agente que exhibe una capacidad limitada para modular (es decir, agoniza, agoniza parcialmente, antagoniza parcialmente o antagoniza) la actividad transcripcional de los otros receptores de hormonas esteroides es también particularmente deseable.

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente que se una a GR con una afinidad mayor con relación a los otros receptores de hormonas esteroides. Más particularmente, un objeto es proporcionar un agente que se una a GR con una afinidad 10 veces mayor, o más, con relación a AR, MR y PR. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un agente que posea potentes propiedades anti-inflamatorias con relación a su propensión para inducir efectos secundarios asociados a una terapia con glucocorticoides. Más concretamente, un objetivo es proporcionar un agente que posea potentes propiedades anti-inflamatorias con relación a su propensión para inducir pérdida ósea u osteoporosis. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un agente que exhiba una capacidad limitada para modular la actividad de otros receptores de hormonas esteroides, AR, MR y PR.

35 Los moduladores de GR son conocidos en la técnica. Por ejemplo, el documento WO 04/052847 divulga un género de moduladores tricíclicos del receptor de hormonas esteroides que son útiles para tratar trastornos susceptibles a modulación de los receptores de mineralocorticoides o de los receptores de glucocorticoides. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que seleccionando un compuesto incluido en el ámbito del documento WO 04/052847, que se proporciona, más adelante en la presente memoria, como el Compuesto (I), se ha identificado un nuevo agente terapéutico que posee un inesperado perfil de actividad, que sugiere que es particularmente útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios e inmunes, que responden a glucocorticoides esteroideos.

55

Consecuentemente, la presente invención proporciona un Compuesto (I):



Compuesto (I)
((E)-N-{3-[1-(8-Fluoro-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-iliden)-propil]-fenil}-metanosulfonamida)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso del Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio o inmune, particularmente artritis reumatoide.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como una forma de realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide que comprende el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Además, la presente invención proporciona también nuevos intermedios y procedimientos para la síntesis del Compuesto (I).

15 La presente invención proporciona el Compuesto (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios e inmunes que responden a glucocorticoides esteroideos. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre reumática, asma, rinitis alérgica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa. Un trastorno particular para el cual es útil el compuesto (I) es la artritis reumatoide. La artritis reumatoide (AR) es un trastorno crónico caracterizado por una persistente inflamación del tejido sinovial de las articulaciones, con una edad típica de inicio entre los 30 y los 50 años de edad. La AR es la forma más común de artritis inflamatoria, en el que las mujeres son dos veces más propensas que los hombres a desarrollar la enfermedad.

20 El uso del Compuesto (I) para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios e inmunes, se cree también que está asociado con una menor propensión, probabilidad o incidencia de efectos secundarios asociados típicamente con una terapia con glucocorticoides. Uno de dichos efectos secundarios de una terapia con glucocorticoides es la pérdida ósea/osteoporosis o la osteoporosis inducida por glucocorticoides (GIOP). GIOP es la causa más común de osteoporosis inducida por fármacos, y se ha informado de que ocurre hasta en un cincuenta por ciento de los pacientes sometidos a una terapia con glucocorticoides crónica (es decir, que dura más de seis meses). Particularmente, se cree que el uso del Compuesto (I) está asociado con una menor propensión, probabilidad o incidencia de pérdida ósea u osteoporosis.

25 Si no se define de otra manera, la presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I), así como solvatos de la base libre del Compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, la base libre del Compuesto (I) es preferente. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a sales del Compuesto (I) que son sustancialmente no-tóxicas para los organismos vivos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y de procedimientos para su preparación son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", VCHA/Wiley-VCH, (2002); Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs", International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); y Bastin et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000).

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero humano o no humano, tal como

un perro, gato, vaca, mono, caballo u oveja. Más particularmente, el término "paciente" se refiere a un ser humano. El término "tratamiento" (o "tratar" o "tratamiento"), tal como se usa en la presente memoria, incluye la prohibición, la prevención, la contención, la ralentización, la detención o la reversión de la progresión o la gravedad de un síntoma o un trastorno existente. El término "prevención" (o "prevenir" o "prevención"), tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la prohibición, la contención o la inhibición de la incidencia u ocurrencia de un síntoma o un trastorno.

El Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser formulado para su administración como parte de una composición farmacéutica. Como tal, las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, son una realización importante de la invención. Los ejemplos de composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing (1995). Las composiciones ilustrativas que comprenden el Compuesto (I) incluyen, por ejemplo: Compuesto (I) en suspensión con 1% de carboximetil celulosa de sodio, 0,25% de polisorbato 80 y 0,05% antiespumante 1510TM (Dow Corning); y el Compuesto (I) en suspensión con 0,5% de metilcelulosa, 1% lauril sulfato de sodio y 0,1% de antiespumante 1510 en 0,01 de HCl. Una composición preferente de la presente invención comprende el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulada en una cápsula o un comprimido.

El Compuesto (I), o las composiciones que comprenden el Compuesto (I), pueden ser administrados por cualquier ruta que haga que el Compuesto (I) esté biodisponible, incluyendo las rutas oral y parenteral. Por ejemplo, el Compuesto (I), o las composiciones que comprenden el Compuesto (I), pueden ser administrados por oralmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdérmicamente, intranasalmente, rectalmente, bucalmente y similares. Como alternativa, el compuesto puede ser administrado mediante infusión continua. Se entiende, sin embargo, que la administración oral es una ruta de administración preferente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o dosis del Compuesto (I) que, tras la administración de una dosis única o múltiples dosis al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente sometido a diagnóstico o tratamiento. Una cantidad efectiva puede ser determinada fácilmente por el clínico tratante, como persona con conocimientos en la materia, considerando una serie de factores, tales como la especie de mamífero, su tamaño, edad y salud general, la enfermedad específica implicada, el grado o gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado y el uso de cualquier medicación concomitante.

Actividad biológica

Tal como se usa en la presente memoria, "Kd" se refiere a la constante de disociación en el equilibrio de un complejo ligando-receptor, "Ki" se refiere a la constante de disociación en el equilibrio para el complejo fármaco-receptor, y es una indicación de la concentración de fármaco que se unirá a la mitad de los sitios de unión en el equilibrio; "IC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente o, como alternativa, a la concentración de un agente que produce el 50% de desplazamiento de la unión de ligando al receptor, "EC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la máxima respuesta posible para ese agente, y "ED₅₀" se refiere a la dosis de un agente terapéutico administrado que produce el 50% de la máxima respuesta para ese agente.

Ensayos de unión a receptores nucleares de hormonas:

Se usan lisados celulares de células HEK293 de riñón humano embrionario, que sobreexpresan GR (receptor de glucocorticoides), AR (receptor de andrógenos), MR (receptor de mineralocorticoides) o PR (receptor de progesterona) humanos, para los ensayos de unión competitiva receptor-ligando, para determinar los valores Ki.

Brevemente, los ensayos de unión competitiva a receptores de esteroides se realizan en un tampón que contiene 20 mM de tampón Hepes (pH = 7,6), 0,2 mM EDTA, 75 mM NaCl, 1,5 mM MgCl₂, 20% de glicerol, 20 mM de molibdato de sodio, 0,2 mM DTT (ditiotreitól), 20 µg/ml de aprotinina y 20 µg/ml de leupeptina. Típicamente, los ensayos de unión a receptores de esteroides incluyen ligandos radio-etiquetados, tales como 0,3 nM [³H]-dexametasona para unión a GR, 0,36 nM [³H]-metiltriienolona para unión a AR, 0,25 nM [³H]-aldosterona para unión a MR, y 0,29 nM [³H]-metiltriienolona para unión a PR, y o bien 20 µg de lisado 293-GR, 22 µg de lisado de 293-AR, 20 µg de lisado 293-MR o 40 µg de lisado 293-PR por pocillo. Los ensayos se realizan, típicamente, en formato de 96 pocillos. Los compuestos de los ensayos competitivos son añadidos en diferentes concentraciones, en el intervalo de 0,01 nM a 10 µM. La unión no específica es determinada en presencia de 500 nM dexametasona para unión a GR, 500 nM aldosterona para unión a MR o 500 nM metiltriienolona para unión a AR y unión a PR. Las reacciones de unión (140 µl) son incubadas durante la noche a 4°C, a continuación, se añaden 70 µl de tampón carbón vegetal-dextrano frío (que contiene, por cada 50 ml de tampón de ensayo, 0,75 g de carbón vegetal y 0,25 g de dextrano) a cada reacción. Las placas se mezclan durante 8 minutos en un agitador orbital a 4°C. A continuación, las placas son centrifugadas a 3.000 rpm a 4°C durante 10 minutos. Una alícuota de 120 µl de la

mezcla de reacción de unión es transferida, a continuación, a otra placa de 96 pocillos y 175 µl de Wallac Optiphase Hisafe 3™ de fluido de centelleo son añadidos a cada pocillo. Las placas son selladas y agitadas vigorosamente en un agitador orbital. Después de una incubación de 2 horas, las placas son leídas en un contador Wallac Microbeta.

5 Los datos son usados para calcular un porcentaje de inhibición y un IC₅₀ estimados a 10 µM. La Kd para [³H]-dexametasona para unión a GR, [³H]-metiltrienolona para unión a AR, [³H]-aldosterona para unión a MR o [³H]-metiltrienolona para unión a PR, se determinan mediante la unión de saturación. Los valores de IC₅₀ para los compuestos son convertidos a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

10 Protocolos de ensayo de unión, similares a los descritos anteriormente, pueden ser diseñados fácilmente por la persona con conocimientos ordinarios en la materia. Siguiendo los procedimientos, esencialmente tal como se han descrito anteriormente, el Compuesto (I) exhibió un valor Ki en el ensayo de unión a GR de aproximadamente 0,2 nM; un valor Ki en el ensayo de unión a AR de aproximadamente 6,7 nM; un valor Ki en el ensayo de unión a MR de aproximadamente 9.2 nM, y un valor Ki en el ensayo de unión a PR de aproximadamente 32 M (valores indicados como promedio de n = 7 experimentos). De esta manera, el Compuesto (I) es un potente ligando de GR humano y, además, se une a GR con una afinidad aproximadamente 15 veces, o más, mayor con respecto a cada MR, AR y PR humanos.

15 Para demostrar la capacidad de los compuestos de la presente invención para modular la actividad de los receptores de hormonas esteroides (es decir, agoniza, agoniza parcialmente, antagoniza parcialmente o antagoniza), se realizan bioensayos que detectan una modulación funcional de la expresión del gen objetivo en las células transfectadas transitoriamente con una construcción gen indicador-elemento de respuesta a hormona y proteína receptora nuclear. Los solventes, reactivos y ligandos empleados en el ensayo funcional están disponibles fácilmente a partir de fuentes
20 comerciales, o pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia.

Ensayos de modulación funcional de los receptores nucleares de hormonas:

25 Células HEK293 de riñón embrionario humano son transfectadas con receptor de hormona esteroidea y plásmidos con gen indicador usando el reactivo de transfección Fugene™. Brevemente, el plásmido indicador que contiene dos copias de promotor TK (timidina quinasa) y probasin ARE aguas arriba del ADNc indicador luciferasa, es transfectado en células HEK293 con un plásmido que expresa constitutivamente un receptor humano de andrógenos (AR) usando un promotor viral CMV (citomegalovirus). El plásmido indicador, que contiene dos copias de promotor de TK y GRE aguas arriba del ADNc indicador luciferasa, es transfectado con un plásmido que expresa constitutivamente un receptor humano de glucocorticoides (GR), un receptor humano de mineralocorticoides (MR) o un receptor humano de progesterona (PR), usando un promotor viral CMV. Las células son transfectadas en matraces T150 cm en medio Eagle modificado por
30 Dulbecco (DMEM) con 5% de suero fetal bovino (FBS) despojado de carbón vegetal. Después de una noche de incubación, las células transfectadas son triplicadas, son colocadas en placas 96 pocillos en medio DMEM que contiene 5% de FBS despojado de carbón vegetal, son incubadas durante 4 horas y, a continuación, son expuestas a varias concentraciones de los compuestos de ensayo en el intervalo de 0,01 nM a 10 µM. En el modo antagonista para los ensayos, bajas concentraciones de agonista para cada receptor respectivo son añadidas al medio (0,25 nM dexametasona para GR, 0,3 nM metiltrienolona para AR, 0,05 nM promegestona para PR y 0.05 nM aldosterona para MR). Después de 24 horas de incubación con los compuestos de ensayo, las células son lisadas y la actividad luciferasa es determinada usando técnicas estándar.

40 Los datos son ajustados a una curva logística de ajuste de cuatro parámetros para determinar los valores EC₅₀. El porcentaje de eficacia (compuestos con respuestas máximas saturadas) o el porcentaje de estimulación máxima (compuestos con respuestas máximas que no se saturan) son determinados con relación a la estimulación máxima obtenida con los siguientes agonistas de referencia: 100 nM metiltrienolona para ensayo AR, con 30 nM promegestona para ensayo PR, con 30 nM aldosterona para el ensayo MR y con 100 nM dexametasona para ensayo GR. Los valores IC₅₀ pueden ser determinados de manera similar, usando los datos del ensayo de modo antagonista. Los porcentajes de inhibiciones pueden ser determinados también con relación a la respuesta en presencia solo de agonista, tal como se ha
45 descrito anteriormente.

50 Siguiendo los procedimientos, esencialmente tal como se ha descrito anteriormente, el Compuesto (I) exhibió el perfil siguiente en la activación de la transcripción: para GR, aproximadamente el 44% de eficacia con EC₅₀ de aproximadamente 1,8 nM; para AR, aproximadamente el 4,4% de eficacia con EC₅₀ superior a 10 µM, para MR, aproximadamente el 11% de eficacia con EC₅₀ mayor de 10 µM, y para PR, aproximadamente el 54% de eficacia con EC₅₀ mayor de 10 µM (valores indicados como promedio de n = 4 ó 5 experimentos).

Ensayos de transrepresión mediados por receptor de glucocorticoides

1. Producción de IL-6 estimulada por IL-1 β en células CCD-39SK de fibroblasto de piel humana:

Brevemente, células CCD-39SK de fibroblasto de piel humana (20.000 células/pocillo), obtenidas de ATCC, son sembradas en placas de 96 pocillos en el medio de cultivo libre de suero, complementado con 10% de SFB, 100 U/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomina y 2 mmol/L de L-glutamina. Las células se mantienen en una cámara húmeda con 5% de CO₂ a 37°C. Los compuestos de ensayo son añadidos a los pocillos en diferentes concentraciones en el intervalo desde una concentración final de aproximadamente 4.65 pM a 4.64 μ M. Se usa 0.1 μ M de dexametasona como control positivo. 1 hora después del tratamiento con el compuesto de ensayo, se añade IL-1 β a una concentración final de 1 ng/ml, y la mezcla de reacción es incubada durante la noche. Se retiran 100 μ l de sobrenadante de cada pocillo y se determinan las concentraciones IL-6 usando un kit ELISA, siendo cuantificadas las concentraciones IL-6 mediante una lectura de la absorbancia a 450 nm.

2. Producción de TNF- α estimulada por LPS en células U937 diferenciadas por PMA:

Células pre-monocíticas U937 humanas, obtenidas de ATCC, son cultivadas en medio RPMI 1640 completo que contiene 10% de FBS. Para permitir a los monocitos diferenciar a los macrófagos adherentes, las células U937 son lavadas en calcio, magnesio libre y son resuspendidas en medio RPMI fresco con 20 nM de forbol 12-miristato-13-acetato (PMA) durante la noche. Después de la diferenciación, los compuestos de ensayo son añadidos a las células en la placa de 96 pocillos, en diferentes concentraciones en el intervalo de aproximadamente 4,65 pM a 4,64 μ M. 1 hora después del tratamiento con el compuesto de ensayo, se añade LPS a una concentración final de 100 ng/ml y la mezcla de reacción es incubada durante la noche. Se transfieren 25 μ l de sobrenadante libre de células de cada pocillo a otra placa de 96 pocillos y se mide la producción de TNF- α usando un kit ELISA, con TNF- α cuantificado mediante la lectura de la absorbancia a 450 nm.

Siguiendo los procedimientos, esencialmente tal como se han definido anteriormente, el Compuesto (I) induce aproximadamente el 90% o más de inhibición máxima de la expresión endógena de IL-6 y TNF- α con valores IC₅₀ de aproximadamente 8,5 y 21 nM, respectivamente (valores indicados como promedios de n = 15 experimentos (ensayo IL-6) y n = 4 experimentos (ensayo TNF- α)).

De esta manera, el Compuesto (I) es un transrepressor potente y completo (aproximadamente el 90% o más de inhibición máxima) de la producción endógena de las proteínas pro-inflamatorias IL-6 y TNF- α . Además, el Compuesto (I) sólo exhibe actividad agonista parcial (aproximadamente el 50% o menos de eficacia máxima) en la inducción de transcripción de genes mediada por GR/GRE. De esta manera, el Compuesto (I) exhibe un perfil diferenciado mediante una inducción de transrepresión completa mediada por GR, aún así induciendo solo parcialmente una transactivación mediada por GR/GRE. Además, en ensayos que examinan los efectos sobre la modulación funcional de otros receptores de esteroides, el Compuesto (I) sólo exhibe una actividad limitada en la activación de la expresión génica mediada por AR, MR y PR.

Modelos animales:

35 1. Modelo de edema de pata (CPE) inducido por carragenina

Las carrageninas son un grupo de polisacáridos que pueden inducir una respuesta inflamatoria aguda en animales. Los signos cardinales de inflamación incluyendo edema, hiperalgesia y eritema se desarrollan en el sitio de inyección inmediatamente después de la inyección. El modelo CPE es un modelo de inflamación reconocido y puede ser usado para evaluar los efectos antiinflamatorios de los ligandos del receptor de glucocorticoides.

Para evaluar los efectos anti-inflamatorios del Compuesto (I), el compuesto es formulado en un vehículo que comprende 0,5% de carboximetilcelulosa y 0.25% de Tween 80, a continuación, es administrado oralmente vía sonda gástrica a ratas Sprague-Dawley macho (180 -200 g). Para una comparación, la prednisolona puede ser administrada oralmente en el mismo vehículo. Dos horas después, un 1% de carragenina en 50 μ l de 0,9% de solución salina libre de pirógenos es inyectada en las regiones subplantares de la pata trasera derecha. Las ratas son sacrificadas por medio de CO₂ a las 3 horas después de la inyección de carragenina. Las patas son retiradas y, a continuación, son pesadas usando una microbalanza. A continuación, las patas son diseccionadas realizando varios cortes en la superficie de la pata y sumergiendo inmediatamente en nitrógeno líquido hasta que se congele. A continuación, las patas congeladas son centrifugadas para extraer los exudados. Los niveles de exudado de IL-1 β , una citoquina generada durante la respuesta inflamatoria, son medidos, a continuación, por medio de ELISA según las instrucciones del fabricante. La proteína total de la pata es medida también usando un kit de ensayo de proteína y el nivel absoluto de IL-1 β es normalizado para obtener un valor de concentración de ng de IL-1 β / mg de proteína total.

El Compuesto (I) inhibió la ganancia de peso de la pata inducida por carragenina con un ED₅₀ de aproximadamente 2,8 mg/kg. El Compuesto (I) también redujo los niveles de exudado de IL-1 β de la pata con un ED₅₀ de 3,2 mg/kg. Por el

contrario, el tratamiento de prednisolona en este modelo inhibió la ganancia de peso de la pata con un ED₅₀ de aproximadamente 6,6 mg/kg, y redujo los niveles de IL-1β con un ED₅₀ de menos de aproximadamente 1 mg/kg (con los valores ED₅₀ representando un promedio de 5 determinaciones individuales).

2. Ensayo de osteocalcina sérica

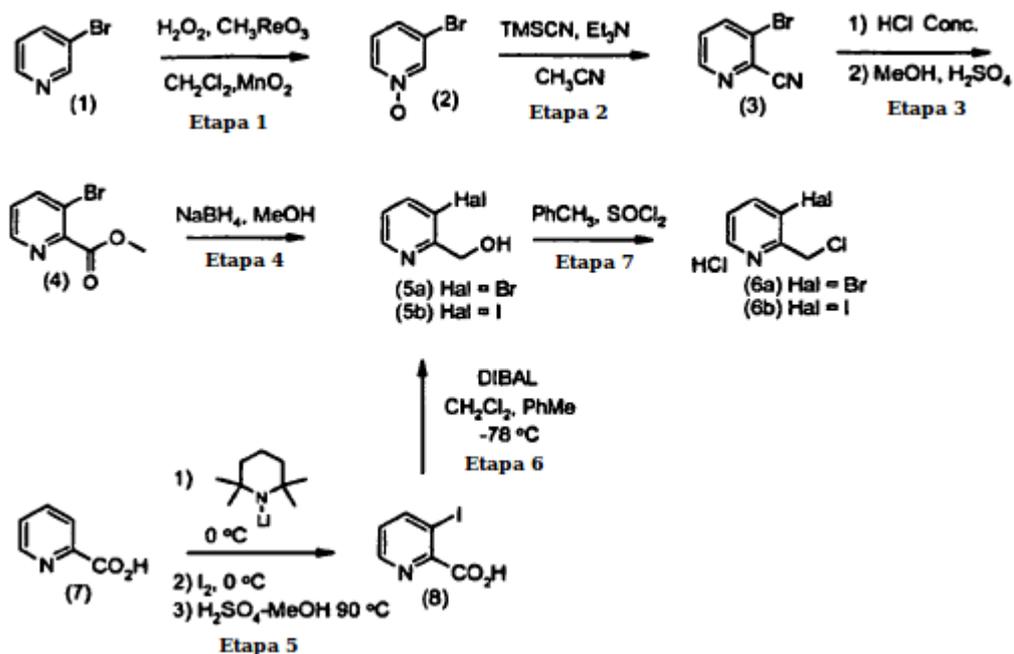
- 5 La pérdida ósea/osteoporosis y el mayor riesgo resultante de la fractura es un efecto adverso común y considerable que resulta de la terapia con glucocorticoides. Se cree que la osteoporosis inducida por glucocorticoides es el resultado, al menos en parte, de una inhibición de la formación de hueso. La medición de osteocalcina sérica, un marcador biológico de la síntesis ósea, es una herramienta reconocida para evaluar los efectos adversos de una terapia con glucocorticoides sobre un hueso.
- 10 Para evaluar los efectos del Compuesto (I) sobre la formación ósea, el Compuesto (I) es formulado en un vehículo que comprende el 5% de carboximetilcelulosa y 0,25% de Tween 80 y es administrado oralmente por sonda gástrica a ratones Swiss-Webster macho, de dieciséis semanas de edad, (Harlan Industries, Indianápolis) durante siete días. Para la comparación, se administra prednisolona oralmente en el mismo vehículo. Se recoge el suero 24 horas después de la última dosis y los niveles de osteocalcina se determinan usando un radioinmunoensayo competitivo modificado a un
- 15 formato de 96 pocillos. Brevemente, cada pocillo de una placa Multiscreen™ que contiene 2.5 μl de suero de ratón, 2.5 μl de osteocalcina de cabra anti ratón, 0,625 μl de suero normal de cabra y 119,375 μl de tampón RIA (0,1225 M NaCl, 0,01 M NaH₂PO₄, pH 7,4, 0,025 M EDTA tetra sodio, 0,1% (p/v) de BSA y 0,1% (p/v) de Tween-20) es incubado a 4°C durante 18 horas en un agitador orbital a 80 rpm. Después de la adición de 0,2 μCi/ml [¹²⁵I] de osteocalcina de ratón en 25 μl de tampón RIA a cada pocillo, las placas son incubadas durante 24 horas a 4°C en un agitador orbital a 80 rpm. El complejo
- 20 es precipitado durante 2 horas a 25°C mediante la adición de IgC de burro anti-cabra (1:30) en 0,2 M Na₂HPO₄, pH 7,4, 5% (p/v) de polietilenglicol, 125 μl/pocillo. El precipitado es recogido mediante filtración al vacío y es lavado una vez con 100 μl/pocillo de dH₂O. Los filtros son perforados y la radiactividad es cuantificada en un contador gamma. La radiactividad detectada en los filtros de las muestras de ensayo es inversamente proporcional a la concentración de osteocalcina sérica. Una curva estándar de osteocalcina de ratón purificada es usada para calcular la concentración de osteocalcina purificada en las muestras de ensayo.

Comparando las dosis diarias aproximando los valores ED₅₀ determinados en el modelo CPE de rata (3 mg/kg/día para el Compuesto (I) y 10 mg/kg/día de prednisolona), el Compuesto (I) indujo una menor reducción en los niveles de osteocalcina sérica que la prednisolona.

- 30 Los procedimientos de preparación del Compuesto (I) son conocidos en la técnica. Por ejemplo, el documento WO 04/052847 proporciona los procedimientos generales que pueden ser empleados. Además, el documento WO 05/066161 proporciona procedimientos generales adicionales que pueden ser empleados. Los Esquemas, Intermedios y Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención y representan las síntesis típicas del Compuesto (I). Los reactivos y los materiales de partida están disponibles fácilmente, o pueden ser sintetizados fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Los nombres de los compuestos de la presente invención se obtienen generalmente de ChemDraw Ultra™, versión 7.0.1.

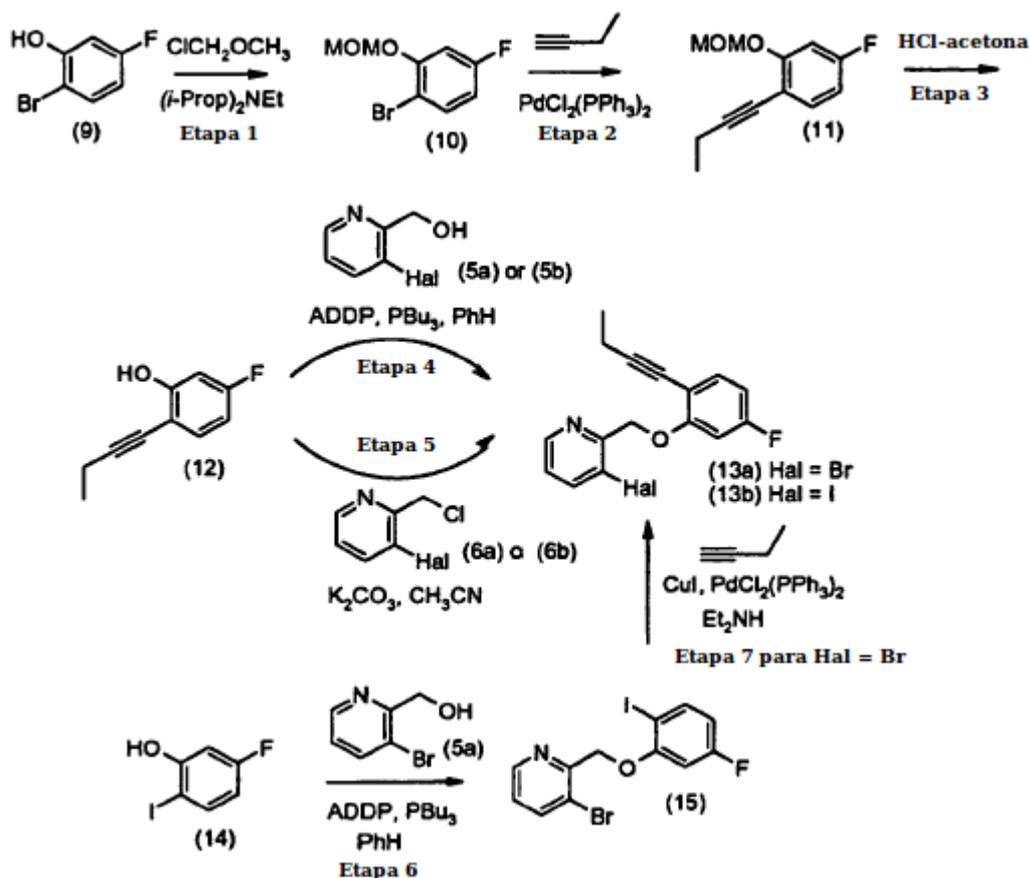
- 40 Tal como se usa en la presente memoria, "DMSO" se refiere a sulfóxido de dimetilo, "DIAD" se refiere a azodicarboxilato de diisopropilo, "ADDP" se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "DMF" se refiere a dimetilformamida; "TMSCN" se refiere a cianuro de trimetilsililo, "TEA" o "Et₃N" se refiere a trietilamina, "DME" se refiere al 1,2-dimetoxietano, "AcOEt" se refiere a acetato de etilo, "pir" se refiere a piridina, "MsCl" se refiere a cloruro de metanosulfonilo "Et₂NH" se refiere a dietilamina, "MeOH" se refiere a metanol; "PhCH₃" se refiere a tolueno, "PhH" se refiere a benceno; "PBU₃" se refiere a tributilfosfina, "PPh₃" se refiere a trifenilfosfina, "dppf" se refiere a 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno, "Nao-t-Bu" se refiere a tert-butóxido de sodio.

Esquema I



- 5 En el esquema I se describe la preparación de los intermedios de piridina (5) y (6). En el Esquema I, Etapa 1, 3-bromopiridina (1) es oxidada a 3-bromo-piridina-N-óxido (2). En el Esquema I, Etapa 2, una adición de cianuro proporciona 3-bromo-piridina-2-carbonitrilo (3). El nitrilo de fórmula (3) es hidrolizado al ácido carboxílico y es esterificado con catálisis ácida al éster de fórmula (4). En el Esquema I, Etapa 4, el éster es reducido al piridilmetanol de fórmula (5a) usando borohidruro de sodio.
- 10 Un piridilmetanol de fórmula (5b), en la que Hal = I, es accedido tal como se muestra en el Esquema I, Etapa 5, formando el dianión del ácido picolínico (7) seguido de un templado electrofílico con yodo, para proporcionar ácido 3-yodopicolínico (8). En la etapa 6, el ácido de fórmula (8) es reducido usando hidruro de diisobutilaluminio, para proporcionar un piridilmetanol de fórmula (5b).
- 15 En el Esquema I, Etapa 7, el alcohol de fórmula (5a, b) es elaborado a un piridilmetilcloruro de fórmula (6a, b) usando cloruro de tionilo.

Esquema II

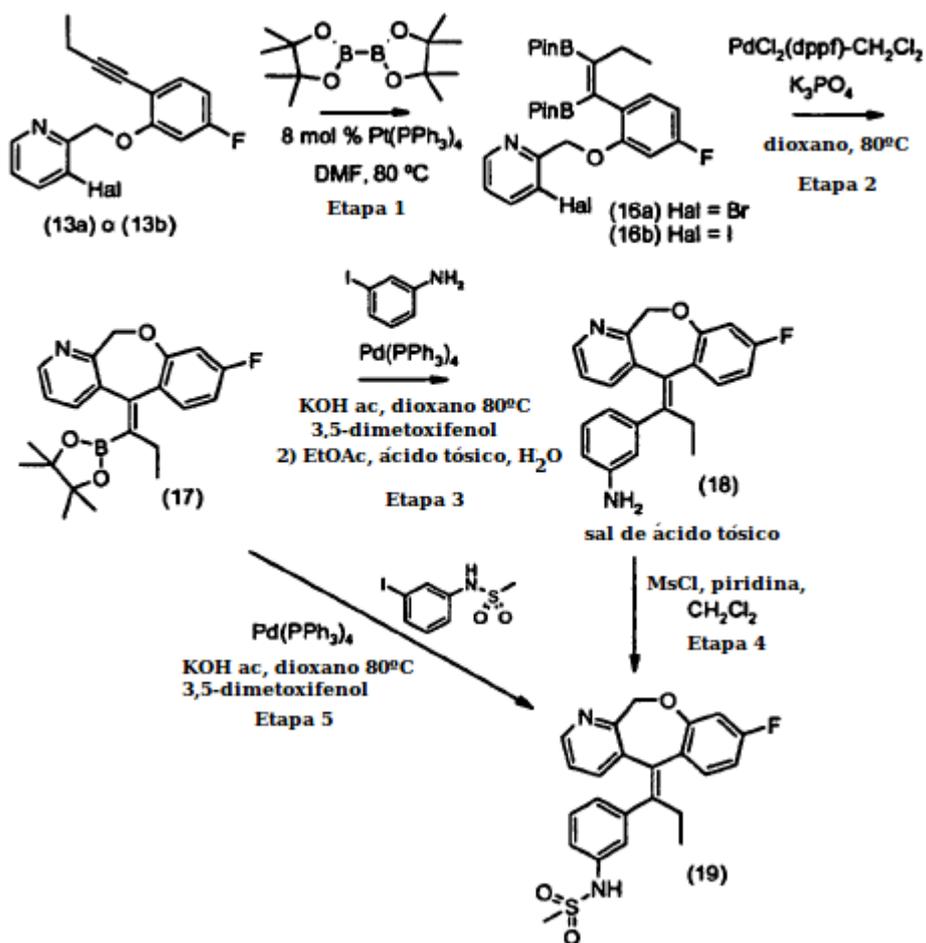


5 En el Esquema II se describen varias metodologías para sintetizar un intermedio clave (13a,b). En el Esquema II, Etapa 1, 5-fluoro-3-bromo-fenol (9) es protegido para proporcionar éter de metoximetilo (MOM) de fórmula (10). En el Esquema II, Etapa 2, un acoplamiento Sonogashira entre un bromofenol protegido de fórmula (10), y 1-butino proporciona un aril alquino de fórmula (11). La reacción puede ser llevada a cabo con dietilamina o con trietilamina. Los bromuros de arilo se acoplan a temperaturas elevadas (70°C) y los yoduros de arilo se acoplan a temperatura ambiente. El fenol es desprotegido, tal como se muestra en el Esquema I, Etapa 3, usando HCl-acetona para proporcionar el fenol de fórmula (12). Como alternativa, el fenol es protegido como el éter THP y es desprotegido usando p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en metanol, para proporcionar el fenol de fórmula (12).

15 En el Esquema II, Etapa 4, una reacción Mitsunobu entre un alquiniol fenol de fórmula (12) y un alcohol de piridinometilo de fórmula (5) o (5b) proporciona un halopiridil aril alquino de fórmula (13a,b). Otros reactivos adecuados incluyen DIAD y trifetilfosfina en THF. Como alternativa, en la Etapa 5, el halopiridil aril alquino de fórmula (13a,b) es accedido por medio de una alquilación de un fenol de fórmula (12) con un cloruro de piridinometilo de fórmula (6a) o (6b), usando carbonato potásico en acetonitrilo.

20 Otra ruta al bromopiridil aril alquino de fórmula (13a) se muestra en las Etapas 6 y 7. En el Esquema II, Etapa 6, 5-fluoro-2-yodofenol (Morice, C, et. Al. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6.499-6502) es acoplado en una reacción Mitsunobu con el piridilmetanol de fórmula (5a), para proporcionar el éter de yodoarilo de fórmula (15). En el Esquema II, Etapa 7, el éter de yodoarilo es sometido al acoplamiento Sonogashira con 1-butino, para proporcionar el halopiridil aril alquino de fórmula (13a).

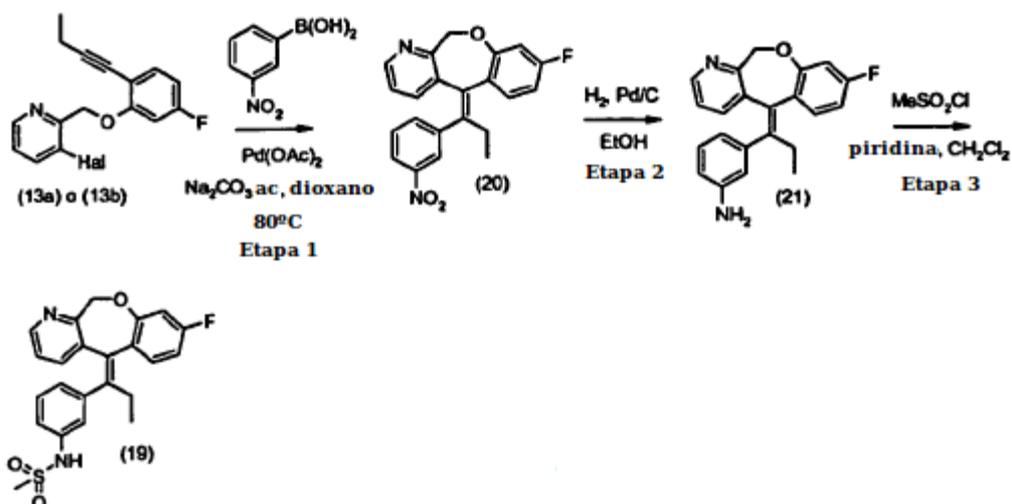
Esquema III



5 En el esquema III, Etapas 1 y 2, una diboronación catalizada por platino de un halopiridil aril alquino de fórmula (13a,b) proporciona un ácido diborónico de fórmula (16a, b), que forma un ácido vinil borónico de fórmula (17) tras un acoplamiento intramolecular de Suzuki bajo condiciones diluidas (aproximadamente 0,01 M). Cabe señalar que la diboronación es óptima para (13a), en la que Hal = Br.

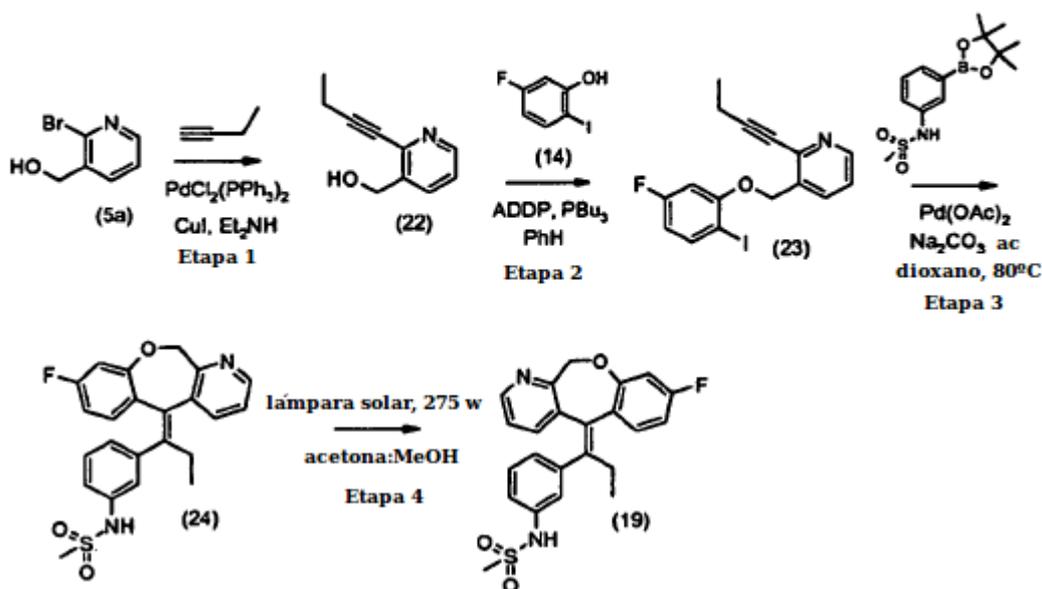
10 En el Esquema III, Etapa 3, un acoplamiento intermolecular de Suzuki entre ácido vinil borónico (17) y 3-yodoanilina proporciona la anilina benzopiridil-10-oxepina de fórmula (18). En la Etapa 4, la anilina de fórmula (18) es sulfonilada con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar la benzopiridil-10-oxepina de fórmula (19). Como alternativa, en el Esquema III, Etapa 5, la benzopiridil-10-oxepina de fórmula (19) es accedida directamente realizando el acoplamiento de Suzuki con N-(3-yodo-fenil)-metanosulfonamida.

Esquema IV



- 5 El esquema IV es otro procedimiento más para la obtención de la benzopiridil-10-oxepina de fórmula (19). En el Esquema IV, Etapa 1, reacciones Suzuki y Heck intramoleculares secuenciales de un halopiridil aril alquino de fórmula (13a, b) con ácido 3-nitrobenzenoborónico, son llevadas a cabo para proporcionar una nitrofenil benzopiridiloxepina de fórmula (20). Los rendimientos son mejorados cuando se realiza una adición lenta de ácido bórico al aril alquino, cuando Hal = I. Las personas con conocimientos en la materia reconocerán que en las Etapas 2-3 (19) se deriva mediante la reducción de un análogo nitro de fórmula (20), para proporcionar la anilina de fórmula (21) seguido por sulfonilación.
- 10

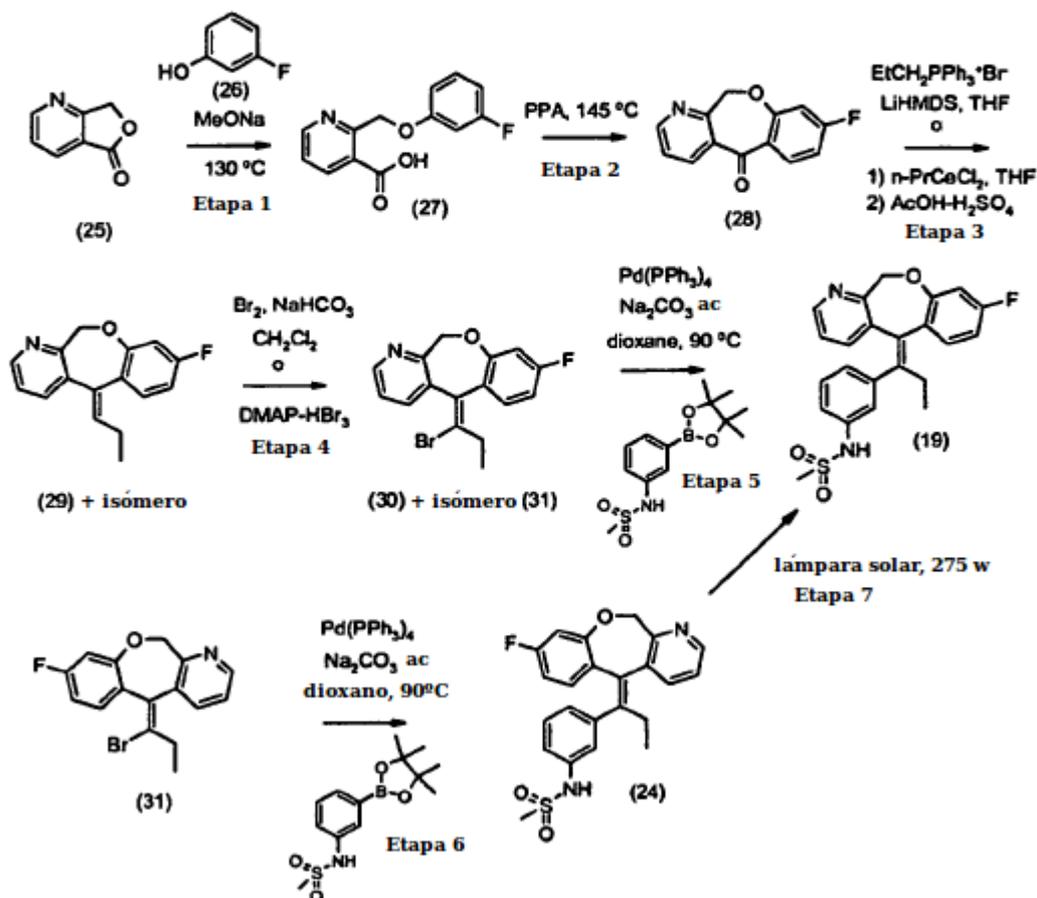
Esquema V



- 15 En el Esquema V, Etapa 1, se produce un acoplamiento Sonogashira entre una 2-bromopiridina de fórmula (5a) y 1-butino, de una manera similar al Esquema 2, Etapa 2, para proporcionar un alcohol de alquiniil piridilmetilo de fórmula (22). En el Esquema V, Etapa 2, una reacción Mitsunobu entre un alcohol de piridilmetilo de fórmula (22) y 5-fluoro-2-yodofenol de fórmula (14) proporciona una piridina de fórmula (23). En la Etapa 3, una reacción intramolecular de Heck, seguida por

un acoplamiento cruzado de Suzuki con N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida, proporciona una benzopiridil-11-oxepina de fórmula (24), que es fotoisomerizada a la benzopiridil-10-oxepina de fórmula (19).

Esquema VI

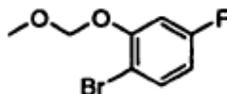


5 En el esquema VI, Etapa 1, una lactona de fórmula (25) se hace reaccionar con la sal sódica de un halofenol de fórmula (26), para proporcionar el ácido de fórmula (27). En el Esquema VI, Etapa 2, se lleva a cabo una reacción de Friedel-Crafts con el ácido benzoico de fórmula (27), para proporcionar una benzopiridiloxepinona de fórmula (28). En el Esquema IV, Etapa 3, la cetona de fórmula (28) es convertida en una alquenilbenzopiridiloxepina de fórmula (29,) como una mezcla de isómeros geométricos por medio de una olefinación Wittig o una secuencia de adición de alquil-cerio/deshidratación. En la Etapa 4, un alquenilbenzopiridiloxepina de fórmula (29) y su isómero se hacen reaccionar con bromo o con tribromuro de 4-(dimetilamino)piridinio, para proporcionar bromuros de vinilo geométricos de fórmulas (30) y (31). Los bromuros de vinilo son separados y son convertidos en sus respectivas sulfamidas (19) o (24), tal como se muestra en las Etapas 5 y 6, por medio de un acoplamiento cruzado de Suzuki con N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida, bajo condiciones típicas. La sulfonamida de fórmula (24) es foto-isomerizada a la benzopiridil-10-oxepina de fórmula (19) en el Esquema VI, Etapa 7.

15

Intermedio 1

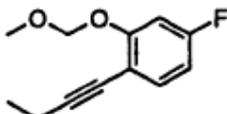
1-bromo-4-fluoro-2-metoximetoxi-benceno



- 5 Se disuelve 2-bromo-5-fluorofenol (30 g, 0,16 mol) en diclorometano (170 ml) y se enfría a 0°C. A esta solución se añade diisopropiletilamina (36 ml, 0,20 mol) por medio de una jeringa, seguido por clorometil metil éter (16 ml, 0,20 mol) por medio de un embudo de adición. La solución es agitada y calentada a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla es lavada con NH₄Cl acuoso, saturado, agua y solución salina. La porción orgánica es secada sobre MgSO₄, es filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (Biotage[®] Si65M, 20% AcOEt/hexano) para producir 26,1g (71%) del compuesto del título como un aceite claro incoloro. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 7,46-7,53 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,55 (s, 3H).

Intermedio 2

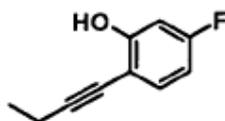
1-but-1-inil-4-fluoro-2-metoximetoxi-benceno



- 15 Se coloca 1-bromo-4-fluoro-2-metoximetoxi-benceno (7,6 g, 32 mmol) en un matraz de presión, se disuelve en dietilamina (65 ml) y es desgasificado con nitrógeno durante 15 min. Un exceso de butino es burbujeado a través de la solución, se añade CuI (1,9 g, 10 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (2,3 g, 3,3 mmol), y el matraz es calentado a 70°C durante 44 h. La mezcla es diluida con éter, a continuación, es lavada con NH₄Cl acuoso saturado y solución salina. La porción orgánica es secada sobre MgSO₄, es filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (Biotage[®] Si65M, 3% THF/hexano) para proporcionar 6,12 g (91%) del compuesto del título como un sólido naranja. GCMS m/e 208 [M]⁺.

Intermedio 3

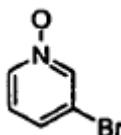
2-but-1-inil-5-fluoro-fenol



- 25 Se disuelve 1-but-1-inil-4-fluoro-2-metoximetoxi-benceno (6,1 g, 29 mmol) en 250 ml de una solución al 10% de HCl concentrado en acetona. La solución es agitada a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción es diluida con éter y es lavada con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina. La porción orgánica es secada sobre MgSO₄, es filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (Biotage[®] Si65M, 5% AcOEt/hexano), para producir 3,52 g (73%) del compuesto del título como un aceite naranja. GCMS m/e 164 [M]⁺.

Intermedio 4

1-óxido de 3-bromo-piridina

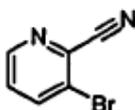


- 35 Se disuelve metiltioxorenio (100 mg, 0,401 mmol) en diclorometano (40 ml) y 3-bromopiridina (15,8 g, 100 mmol) seguido por H₂O₂ acuoso al 30% (22,7 ml). La mezcla bifásica es agitada a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añade MnO₂ (25 mg, 0,29 mmol) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla es extraída con diclorometano y los extractos combinados son lavados con solución salina, son secados sobre MgSO₄, filtrados y concentrados bajo presión reducida, para dar 9,52 g (55%) del compuesto del título como un aceite naranja. GCMS m/e

174 [M-H].

Intermedio 5

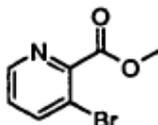
3-bromo-piridina-2-carbonitrilo



- 5 Se disuelve 1-óxido de 3-bromo-piridina (9,4 g, 54 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y se añade trietilamina (15 ml) seguido de cianuro de trimetilsililo (21,7 ml, 163 mmol). La mezcla es calentada a 100°C y es agitada durante 16 h. La mezcla es enfriada a 0°C, es vertida en 250 ml de 5 M NaOH acuoso y se extrae con diclorometano. Los extractos combinados son lavados con solución salina, son secados sobre MgSO₄, son filtrados y concentrados bajo presión reducida. El material resultante es purificado mediante cromatografía flash (Biotage® Si65M, 20% AcOEt/hexano), proporcionando 7,8 g (79%) del compuesto del título como un sólido amarillo. GCMS m/e 182 [M-H].

Intermedio 6

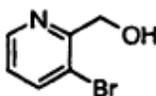
Metil éster de ácido 3-bromo-piridina-2-carboxílico



- 15 Se disuelve 3-bromo-piridina-2-carbonitrilo (14,7 g, 80,3 mmol) en HCl concentrado (50 ml) y se calienta a 110°C durante 18 h. La mezcla es enfriada a 0°C, filtrada y aclarada con una pequeña cantidad de éter y es secada en un horno bajo presión reducida. El sólido marrón es disuelto en metanol (80 ml), se añade, gota a gota, H₂SO₄ concentrado (6,6 ml), y la solución es calentada a 90°C durante 16 h. El metanol es retirado bajo presión reducida, se añade bicarbonato de sodio acuoso saturado para obtener un pH básico, y la mezcla es extraída con AcOEt. Los extractos combinados son lavados con solución salina, son secados sobre MgSO₄, son filtrados y concentrados bajo presión reducida para proporcionar 12,8 g (74%) del compuesto del título como un sólido blanco. GCMS m/e 215 [M-H].

Intermedio 7

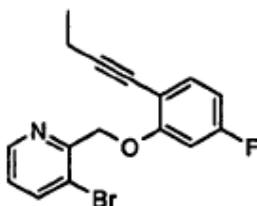
(3-bromo-piridin-2-il)-metanol



- 25 Se disuelve metil éster de ácido 3-bromo-piridina-2-carboxílico (12,8 g, 59,2 mmol) en metanol (150 ml) y se enfría a 0°C. A la mezcla se añade NaBH₄ (11,2 g, 296 mmol) en porciones de 1,0 g. La mezcla es calentada a temperatura ambiente y es agitada durante 3 h. El metanol es retirado bajo presión reducida, se añade AcOEt y la solución es lavada con cloruro de amonio acuoso, saturado y solución salina. La porción orgánica es secada sobre MgSO₄, es filtrada y concentrada bajo presión reducida para proporcionar 6,8 g (62%) del compuesto del título como un sólido blanco. GCMS m/e 187 [M-H].

Intermedio 8

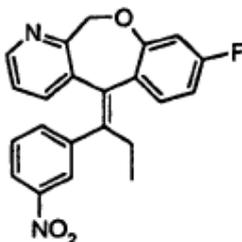
- 30 3-bromo-2-(2-but-1-ynil-5-fluoro-fenoximetil)-piridina



Una solución de (3-bromo-piridin-2-il)-metanol (3,09 g, 16,43 mmol), 2-but-1-inil-5-fluoro-fenol (2,70 g, 16,43 mmol) y trifetilfosfina (6,46 g, 24,64 mmol) en diclorometano (162 ml) es enfiada a entre -5 y 0°C. Se añade, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (4,85 ml, 24,64 mmol) durante un período de 15 min. Después de 1 hora, el solvente es evaporado y el material crudo es purificado directamente mediante cromatografía flash (SiO₂, 4% de hexano:AcOEt) para proporcionar 3,5 g (64%) del compuesto del título. LCMS m/e 334 [M+H]⁺.

Intermedio 9

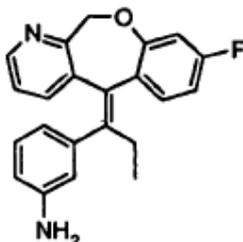
8-fluoro-5-[1-(3-nitro-fenil)-propilideno]-5,11-dihidro-10-oxa-1-azadibenzo[a,d]ciclohepteno



Se añaden Pd(OAc)₂ (0,18 g, 5%) y o-tolil fosfina (0,32 g, 1,05 mmol) a una solución de 3-bromo-2-(2-but-1-inil-5-fluoro-fenoximetil)-piridina (3,50 g, 10,5 mmol), carbonato de sodio (3,39 g, 31,5 mmol) y ácido 3-nitrobenzenoborónico (2,27 g, 13,6 mmol) en 4:1 dioxano:agua (101 ml). Se burbujea nitrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos y, a continuación, la reacción es agitada a 75°C durante la noche. La mezcla es enfiada a temperatura ambiente y los sólidos son filtrados a través de Celite[®]. Se añaden agua y AcOEt y se decantan las fases. La capa acuosa es extraída con AcOEt y las capas orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio, son filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, 20% AcOEt:hexanos) para proporcionar 1,49 g (38%) del compuesto del título. LCMS m/e 377 [M+H]⁺.

Intermedio 10

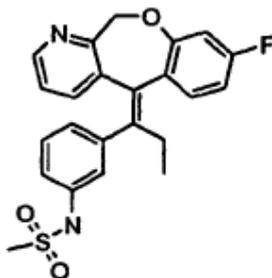
3-[1-(8-fluoro-11H-10oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)propil]-fenilamina



Se disuelve 8-fluoro-5-[1-(3-nitro-fenil)-propilideno]-5,11-dihidro-10-oxa-1-azadibenzo[a,d]ciclohepteno (1,49 g, 3,96 mmol) en metanol (20 ml) y se purga con nitrógeno. Se añade Pd/C (0,15 g, 10%) y la mezcla es hidrogenada bajo 1 atm de hidrógeno durante 2 h. La mezcla es purgada con nitrógeno, es filtrada a través de Celite[®], y los sólidos son lavados con etanol. El filtrado es concentrado bajo presión reducida para obtener 1,37 g (99%) del compuesto del título. LCMS m/e [M+H]⁺.

Ejemplo 1

N-{3-[1-(8-fluoro-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-propil]-fenil}-metanosulfonamida



Se añade, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,34 ml, 4,36 mmol) a una solución de 3-[1-(8-fluoro-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-propil]-fenilamina (1,37 g, 3,96 mmol) y piridina (0,35 ml, 4,36 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. Después de 2 h, se añade bicarbonato de sodio acuoso al 7% (20 ml) y la mezcla es agitada durante 30

ES 2 370 148 T3

5 minutos, es decantada y se separan las capas. La fase acuosa es lavada con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas son recogidas y lavadas con solución salina, son secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas bajo presión reducida, para obtener 1,98 g de producto crudo. El material es purificado por medio de cromatografía flash, usando Biotage[®] y eluyendo con hexano:etanol (9:1), para obtener 1.35 g (80%) del compuesto del título. LCMS m/e 425 [M+K]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es (E)-N-{3-[1-(8-fluoro-11H-10-oxa-1-azadibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propil]-fenil}-metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, que es (E)-N-{3-[1-(8-fluoro-11H-10-oxa-1-azadibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propil]-fenil}-metanosulfonamida.
3. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso en terapia.
4. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre reumática, asma, rinitis alérgica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria o colitis ulcerosa.
- 10 5. Compuesto o sal según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.
6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en combinación con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 15 7. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, que comprende un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en combinación con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.