

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 945**

51 Int. Cl.:

C07J 71/00 (2006.01)

C07J 7/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 5/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2008 E 08854982 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2225256**

54 Título: **Agonistas novedosos de los receptores de glucocorticoides**

30 Prioridad:

30.11.2007 US 991354 P

30.05.2008 US 57241 P

10.07.2008 US 79555 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.04.2013

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
RAMSGATE ROAD
SANDWICH, KENT CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**GLOSSOP, PAUL ALAN;
MILLAN, DAVID SIMON y
PRICE, DAVID ANTHONY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 945 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).

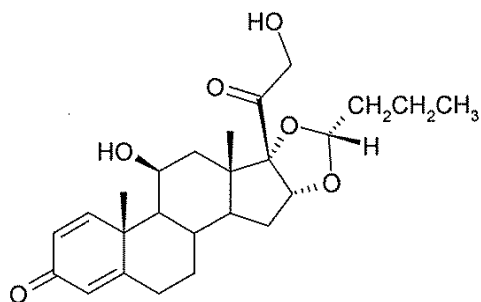
DESCRIPCIÓN

Agonistas novedosos de los receptores de glucocorticoides

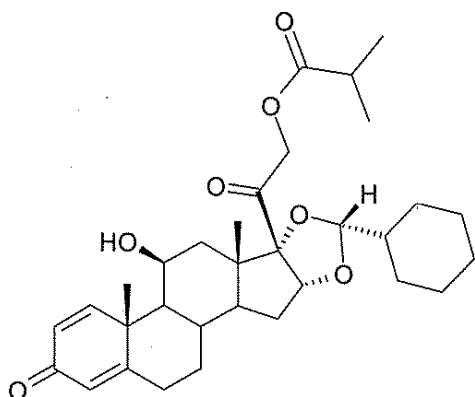
La presente invención se refiere a agonistas novedosos de los receptores de glucocorticoides y a sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos agonistas de los receptores de glucocorticoides o sales, procedimientos e intermedios para su preparación. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a su combinación con otro u otros agentes terapéuticos, así como a su uso para el tratamiento de una serie de enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias y alérgicos.

Los agonistas de los receptores de glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios potentes que son indispensables para el tratamiento de un amplio abanico de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Los primeros compuestos que se introdujeron en el tratamiento se derivaban del corticosteroide natural hidrocortisona. Las primeras modificaciones estructurales de la molécula nuclear estaban dirigidas a aumentar la selectividad por el receptor de glucocorticoides en vez de por el receptor de mineralo-corticoides. Basándose en un mejor entendimiento de las relaciones entre estructura y actividad, la siguiente generación de compuestos presentaba mayores afinidades por los receptores y así mayor eficacia. Para los glucocorticoides de aplicación tópica, se logró un progreso adicional al dirigir el fármaco, por ejemplo mediante inhalación o aplicación a la piel de preparaciones de corticosteroides. Los desarrollos recientes se han centrado en la mejor reducción posible de los efectos adversos mediante la introducción de grupos funcionales metabólicamente lábiles en la molécula activa para minimizar la exposición sistémica tras la aplicación tópica. La afinidad elevada por el tejido diana de la terapia se reconoció como una propiedad que potencia la eficacia y duración de acción en la diana a la vez que limita los efectos sistémicos ajenos a la diana al ralentizar la redistribución en la circulación sistémica.

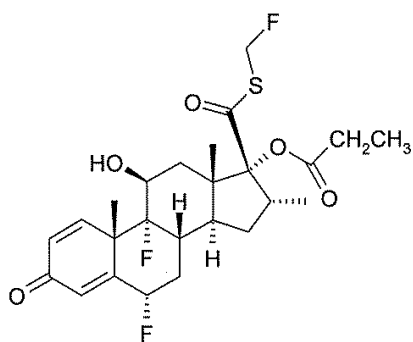
Los agonistas de los receptores de glucocorticoides se usan en el manejo de afecciones inflamatorias y alérgicas, por ejemplo asma, enfermedades de obstrucción de las vías respiratorias, rinitis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, eccema etc. Los ejemplos de glucocorticoides ya comercializados incluyen:



Budesonida (Rhinocort™, Pulmicort™)



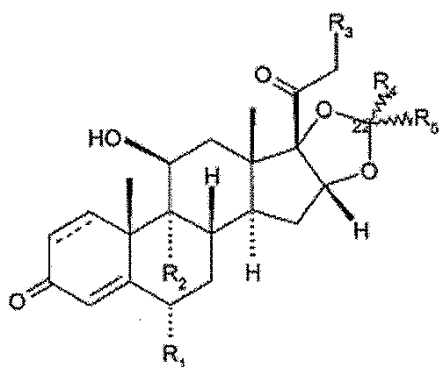
Ciclesonida (Alvesco™)



Propionato de fluticasona (Flovent™, Flonase™)

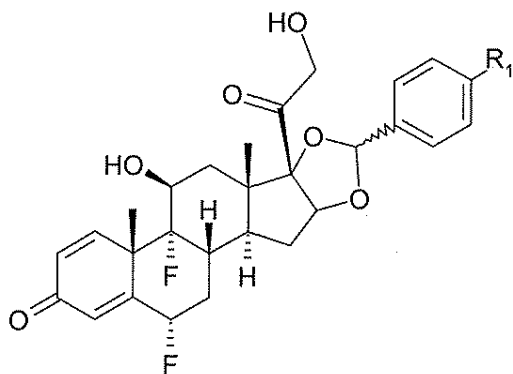
Estos compuestos se unen y activan los receptores de glucocorticoides en un amplio abanico de tipos celulares. El receptor activado se une a los elementos que responden a los glucocorticoides del núcleo activando o inhibiendo la transcripción de genes que tienen funciones reguladoras clave. En particular, estos compuestos son eficaces en enfermedades inflamatorias al prevenir el reclutamiento de leucocitos inflamatorios, tales como eosinófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación y también al inhibir la formación y liberación de los mediadores inflamatorios de los leucocitos y células tisulares.

Desde la comercialización de los primeros corticosteroides, se han propuesto numerosos corticosteroides que tienen diferentes estructuras tales como por ejemplo los compuestos que se describen en el documento WO05/028495 de la fórmula:



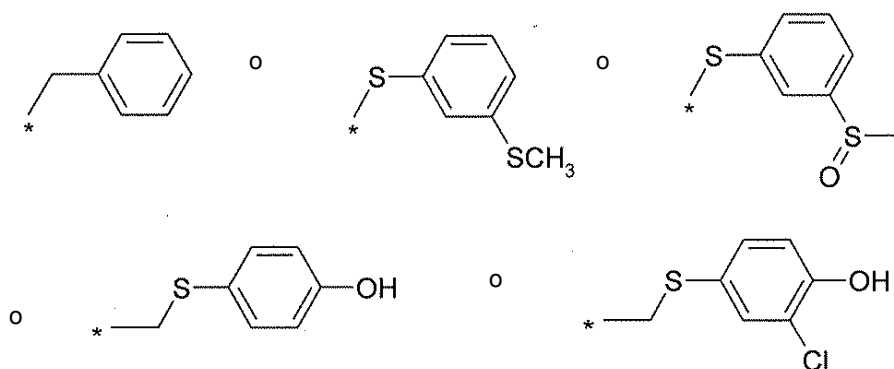
en la que \equiv puede ser un enlace doble, R_1 y R_2 pueden ser F, R_3 puede ser OH, R_4 puede ser H, y R_5 puede ser un arilo C_{5-10} que puede estar opcionalmente sustituido por un fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido por un alquilo, alcoxi o halógeno.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de agonistas de los receptores de glucocorticoides mejorados que tendrían el perfil farmacológico más apropiado, por ejemplo en términos de potencia, índice terapéutico, farmacocinética, interacciones entre fármacos y/o efectos secundarios. En este contexto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

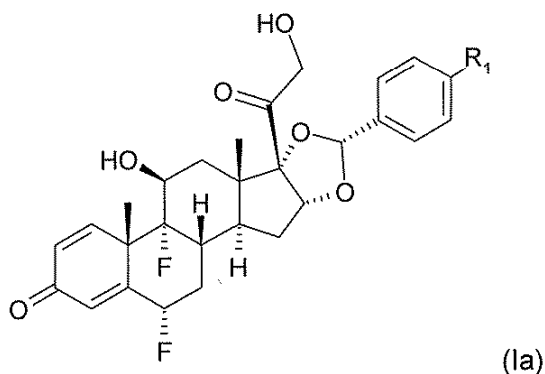
en la que R_1 se selecciona a partir del grupo constituido por:



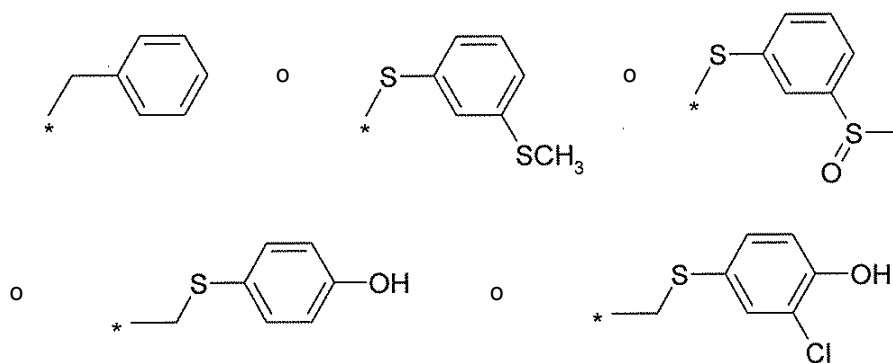
en la que * representa el punto de unión de R₁ al carbono del anillo de fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

- 5 De acuerdo con una primera realización, se prefiere el subgrupo de agonistas de los receptores de glucocorticoides de la fórmula (Ia):



en la que R₁ se selecciona a partir del grupo constituido por:



- 10 en las que * representa el punto de unión de R₁ al carbono del anillo de fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

La presente invención por lo tanto cubre los siguientes compuestos preferidos:

- 15 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-bencilfenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloi-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloi-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metiltio)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-8-(4-{{(4-hidroxifenil)tio}metil}fenil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

5 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-{{(3-(metilsulfinil)fenil)tio}fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto-[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona; y

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-{{(3-cloro-4-hidroxifenil)tio}metil}fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

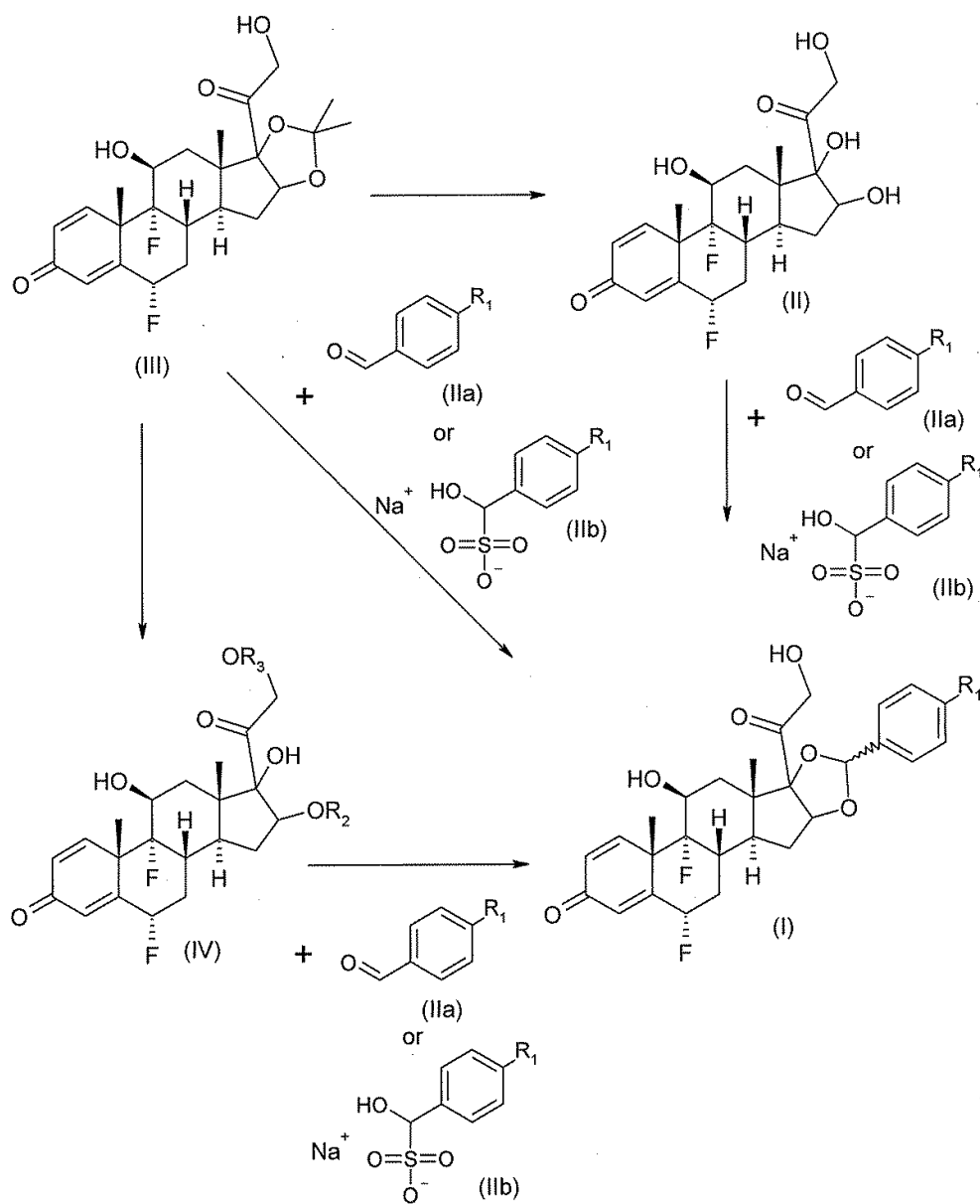
10 Un agonista de los receptores de glucocorticoides adicional preferido de acuerdo con la presente invención es (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-{{(3-(metiltio)fenil)tio}fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

15 Otro agonista de los receptores de glucocorticoides preferido de acuerdo con la presente invención es (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-8-(4-{{(4-hidroxifenil)tio}metil}fenil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

20 Todavía otro agonista de los receptores de glucocorticoides preferido de acuerdo con la presente invención es (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-{{(3-cloro-4-hidroxifenil)tio}metil}fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicolol-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

25 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de varias formas usando procedimientos convencionales tales como los siguientes procedimientos ilustrativos en los que R₁ es tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (I) a no ser que se indique lo contrario. Pero el experto apreciará que otras vías pueden ser igualmente practicables.

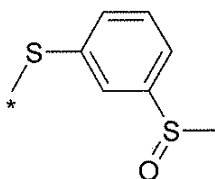
Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1 de la forma siguiente:

ESQUEMA 1

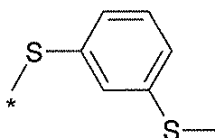
De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa) o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb). De forma conveniente, la reacción se efectúa usando un exceso del aldehído o equivalente de aldehído o una cantidad estequiométrica del aldehído o equivalente de aldehído en presencia de un ácido tal como un ácido alquilsulfónico (por ejemplo ácido trifluorometanosulfónico), en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etilenglicol dimetiléter, 1,4-dioxano o diclorometano), opcionalmente en presencia de un agente de secado (tal como sulfato de magnesio o sulfato sódico), y a temperatura ambiente o temperatura reducida,

El compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (III) por procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo Fried, J. documento US 3.177.231 (1965)) o mediante tratamiento con ácido hidrofborbórico acuoso y a temperatura ambiente o elevada, tal como 40 °C.

De forma alternativa, el compuesto de la fórmula (I) en la que R₁ es de la fórmula:



puede prepararse también mediante reacción del compuesto de la fórmula (I) en la que R¹ es de la fórmula:



- 5 con un agente oxidante adecuado. De forma conveniente la reacción se efectúa usando un ligero exceso de agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo hexafluoroisopropanol), y a temperatura ambiente o temperatura reducida (véase Tet. Lett. 39, 3141-3144, de J.P. Begue y cols, 1998).

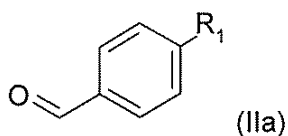
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (III) con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa) o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb). De forma conveniente, la reacción se lleva a cabo usando un exceso del aldehído o equivalente de aldehído o una cantidad estequiométrica del aldehído o equivalente de aldehído en presencia de un ácido (tal como por ejemplo ácido trifluorometanosulfónico o ácido perclórico); en presencia de un disolvente adecuado (tal como por ejemplo acetonitrilo o 1,4-dioxano); opcionalmente en presencia de un aditivo (tal como por ejemplo arena) y a temperatura ambiente o temperatura reducida.

- 15 Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (IV) en la que R₂ y R₃ se definen como formilo, con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa) o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo el documento WO2005/028495).

- 20 Los compuestos de la fórmula (IV) en la que R₂ y R₃ se definen como formilo, pueden prepararse mediante reacción de compuestos de la fórmula (III) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo el documento WO2005/028495).

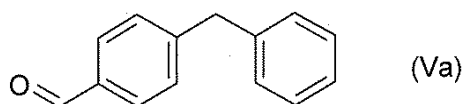
El compuesto de la fórmula (III) está disponible comercialmente.

De acuerdo con la presente invención, un "aldehído adecuado" quiere decir un aldehído de la fórmula (IIa):

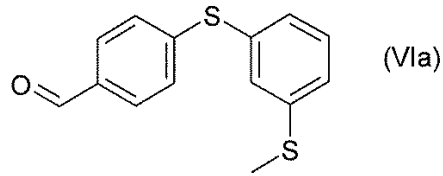


- 25 en la que R₁ es tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (I). En otras palabras, el aldehído adecuado de acuerdo con la presente invención se selecciona a partir del grupo constituido por:

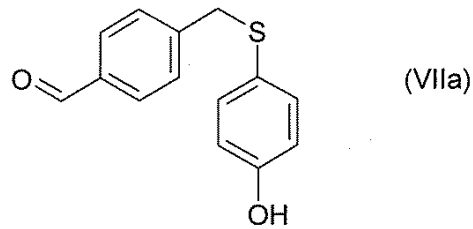
4-Bencilbenzaldehído de la fórmula (Va):



- 30 4-[[3-(Metiltio)fenil]tio]benzaldehído de la fórmula (VIa):

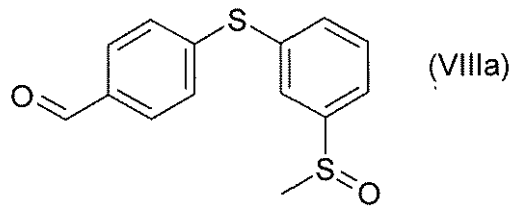


4-[[4-Hidroxifenil]tio]metil}benzaldehído de la fórmula (VIIa):

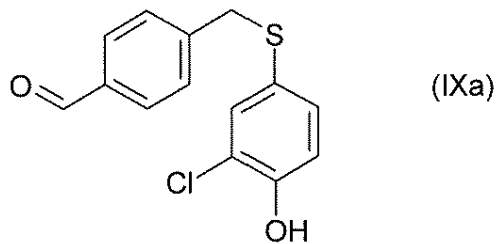


5

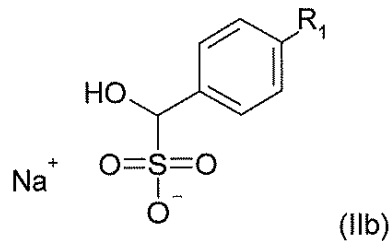
4-[[3-(Metilsulfinil)fenil]tio]benzaldehído de la fórmula (VIIIa):



o 4-[[3-cloro-4-hidroxifenil]tio]metil}benzaldehído de la fórmula (IXa):

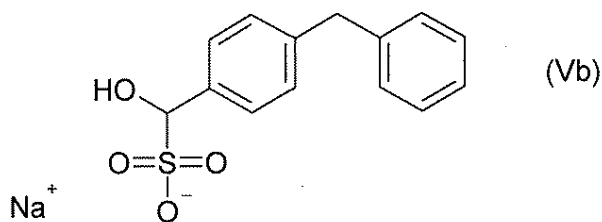


10 De forma alternativa, un "equivalente de aldehído adecuado" quiere decir un compuesto de la fórmula (IIb):

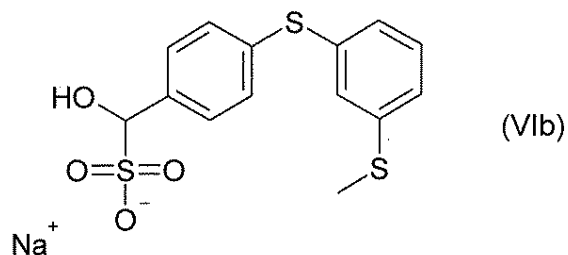


que también puede denominarse "aducto de bisulfito", en la que R₁ es tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (I). En otras palabras, el equivalente de aldehído adecuado de acuerdo con la presente invención se selecciona a partir del grupo constituido por:

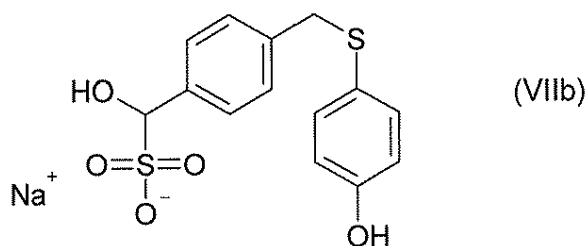
15 Hidroxil(bencilfenil)metanosulfonato sódico de la fórmula (Vb):



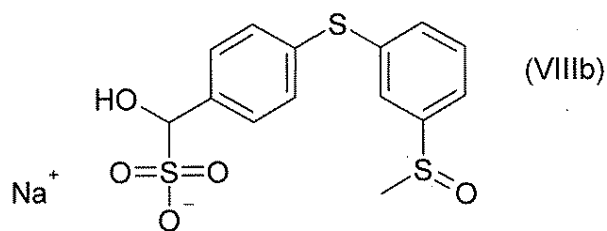
Hidroxi(4-[[3-(metiltio)fenil]tio]fenil)metanosulfonato sódico (Vlb):



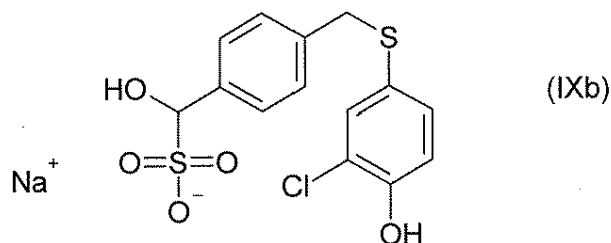
5 Hidroxi(4-[[4-(4-hidroxifenil)tio]metil]fenil)metanosulfonato sódico de la fórmula (VIIb):



Hidroxi(4-[[4-(metilsulfinil)fenil]tio]fenil)metanosulfonato sódico de la fórmula (VIIIb):



o (4-[[3-(3-cloro-4-hidroxifenil)tio]metil]fenil)(hidroxi)metanosulfonato sódico de la fórmula (IXb):



10

Los aldehídos o equivalentes de aldehído mencionados anteriormente o están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales notorios para la persona experta.

15

Para algunas de las etapas del procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) descrito anteriormente, puede ser necesario proteger las funciones potencialmente reactivas que no se desee que reaccionen, y escindir dichos grupos protectores posteriormente. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse los procedimientos de protección y desprotección como los

descritos por T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (*Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

5 Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de materiales iniciales novedosos que se usan en los procedimientos precedentes son con reactivos y condiciones de reacción convencionales y apropiados en su función o preparación, así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán notorios para los expertos en la técnica con referencia a los precedentes de la bibliografía y los ejemplos y preparaciones hasta la fecha.

Asimismo, los compuestos de la fórmula (I) así como los intermedios para su preparación pueden purificarse de acuerdo con diversos procedimientos notorios, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de bases de los mismos. Las sales de adición de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) en algunos casos pueden incluir también las sales de adición de ácidos de los mismos. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una recapitulación de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical salts: Properties, Selection and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- 20 (i) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con el ácido o base deseados;
- (ii) eliminando un grupo protector lábil a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de la fórmula (I) o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o
- 25 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de la fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones habitualmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi sin ionizar.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en estados sólidos progresivos, desde totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que material carece de orden amplio a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Habitualmente, dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X característicos, y, aunque muestran las propiedades de un sólido, más formalmente se describen como líquido. Al calentar, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, habitualmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Dichos materiales cuando se calientan lo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, habitualmente de primer orden ("punto de fusión").

35

40 Los compuestos de la invención y sus sales también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. Cuando dicho disolvente es agua se emplea el término "hidrato".

45 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es el que define los hidratos de sitio aislado, en canal o coordinados con iones metálicos - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas interpuestas. En los hidratos en canal, las moléculas de agua están situadas en canales matriciales en los que están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos de coordinación con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

50 Cuando el disolvente o el agua está fuertemente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido con laxitud, como en los solvatos en canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, la falta de estequiometría será la norma.

También están incluidos en el alcance de la invención los complejos de componentes múltiples (distintos de las sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades

estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco y huésped) y cocristales. Estos habitualmente se definen como complejos cristalinos con constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero que también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, mediante recristalización en disolventes, o por molienda física de los componentes juntos - véase Chem Commun., 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una recapitulación de tales complejos de componentes múltiples, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es un intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (ya sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que surge por la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen capacidad de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y están formados por moléculas que poseen un grupo terminal iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

En lo sucesivo, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos sus sales.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula (I) tal como se definen anteriormente en el presente documento, que incluyen todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, sus profármacos e isómeros (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se definen más adelante y compuestos de la fórmula (I) marcados isotópicamente.

Ciertos derivados de compuestos de la fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, cuando se administran al interior o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de los profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo funciones apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (I) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorestos" tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos incluyen cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene una función alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la función alcohol del compuesto de la fórmula (I) es reemplazado por alcanoiloximetilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Además, ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de la fórmula (I).

También se incluyen en el alcance de la invención los metabolitos de compuestos de la fórmula (I), es decir, los compuestos que se forman *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);

(ii) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); y

(iii) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene un sulfuro, un derivado sulfóxido del mismo ($-\text{SPh} \rightarrow -\text{S(O)Ph}$).

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles con una barrera energética baja, puede producirse el isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Este puede tomar forma de tautomerismo de protones en compuestos de la fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se desprende que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I están incluidos en el alcance de la presente invención, incluidos los compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos.

También están incluidas las sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

5 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a presión elevada (HPLC) quiral.

10 De forma alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros convertirse en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondientes por medios notorios para una persona experta.

15 Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, habitualmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, habitualmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, habitualmente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, habitualmente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

20 Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) al que se hace referencia anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristales que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristales en cantidades equimolares que comprenden cada una un enantiómero único.

25 Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tengan las mismas propiedades físicas, pueden tener propiedades físicas diferentes cuando se comparan con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) en la que uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

30 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

35 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos de tritio es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de la facilidad de su incorporación y fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede lograr ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o necesidad de dosis menores, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

40 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los que se describen en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

45 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , acetona- d_6 , DMSO-d_6 .

Los compuestos de la fórmula (I) deberían evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (con diferentes pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma farmacéutica y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

50 Los compuestos de la invención cuyo uso farmacéutico se pretende pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de coágulos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede utilizarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o combinados con otro u otros compuestos de la invención o combinados con otro u

- 5 otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). De forma general, se administrarán en forma de formulación asociada a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del/de los compuesto(s) de la invención, tales como por ejemplo, diluyentes, vehículos y adyuvantes. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.
- 10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente obvios para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).
- Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto penetre en el tubo gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual o sublingual por las que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.
- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multiparticulados o nanoparticulados, líquidos o polvos; pastillas (incluidas las rellenas de líquido); masticables, geles, formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; sprays; y parches bucales/mucoadhesivos.
- 20 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como relleno en cápsulas blandas o duras (formadas, por ejemplo, por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.
- 25 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas que se disuelven rápido, que se disgregan rápido tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 de Liang y Chen (2001).
- 30 Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender de 1% en peso a 80% en peso de la forma farmacéutica, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos de forma general contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilos inferiores, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. De forma general, el disgregante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, preferiblemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma farmacéutica.
- 35 De forma general se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada desecada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.
- 40 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.
- 45 Los comprimidos de forma general también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes de forma general comprenden de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.
- 50 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.
- Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80 % de fármaco, de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de lubricante.
- 55 Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. De forma alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco, o en

fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

- 5 Típicamente las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas farmacéuticas en película fina que son solubles en agua o que se hinchan con el agua, flexibles, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de la fórmula I, un polímero que forma películas, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente de modificación de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una
10 función.

- El compuesto de la fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende de 1% en peso a 80 % en peso, más típicamente de 20 % en peso a 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta el 88% en peso de los solutos. De forma alternativa, el compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de perlas
15 multiparticuladas.

El polímero que forma películas puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo del 0,01 % en peso a 99 % en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80 % en peso.

- 20 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la salivación, agentes refrescantes, codisolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de hinchamiento, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor.

- Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte o papel que puede pelarse. Esto puede realizarse en un horno o túnel
25 de secado típicamente en una secadora recubridora combinada o mediante liofilización o con vacío.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

- 30 Formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Se pueden encontrar los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de energía alta y partículas osmóticas y recubiertas en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 de Verma y cols (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

- 35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Vías adecuadas para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

- 40 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una solución estéril no acuosa o en una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar notorias para los expertos en la técnica.

- 45 La solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) que se usan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

- 50 Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de una suspensión o de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*D*-lactocoglicólico) (PGLA) cargadas con el fármaco.

- Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88(10), 955-958 de Finin y Morgan (Octubre de 1999).
- Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).
- Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de un particulado de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador de aerosol con un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa procedimientos electrohidrodinámicos para producir un atomizado fino), o nebulizador, usando o no un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.
- El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.
- Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto medicamentoso se microniza a un tamaño adecuado para administrar mediante inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado, tal como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento supercrítico de fluidos para formar nanopartículas, homogenización a presión elevada, o desecación por pulverización.
- Las cápsulas (formadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de las características, tal como *H*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o éster en forma del monohidrato, preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador usando procedimientos electrohidrodinámicos para producir un atomizado fino puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen por accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención para administración inhalada/intranasal.
- Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.
- En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosis se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de la fórmula (I). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis fraccionadas durante el día.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.
- Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacáridos, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

10 Las formulaciones para la administración ocular/ótica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuados para la administración nasal, inhalada y tópica.

15 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades solubles macromoleculares, tales como ciclodextrina y derivados adecuados del mismo o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad, para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

20 De forma general se encuentra que los complejos de fármaco y ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco puede usarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las que se usan más comúnmente para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

25 Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, pueden combinarse de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

30 Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener dichas composiciones separadas, tal como un envase, frasco dividido o envase de aluminio separado. Un ejemplo de dicho kit es el familiar envase alveolado que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

35 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las diferentes composiciones a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la conformidad, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de lo que se denomina un recordatorio.

40 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está habitualmente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,01 mg a 1000 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral o intravenosa, intramuscular, intraarticular o periarticular puede requerir una dosis diaria total de 0,01 mg a 1000 mg, preferiblemente de 0,01 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una dosis única, o en dosis fraccionadas y puede, a juicio del médico, salirse del intervalo habitual que se apunta en el presente documento.

45 Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tenga un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico fácilmente podrá determinar las dosis para los sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

50 Los compuestos de la fórmula (I) tienen la capacidad de interactuar con el receptor de glucocorticoides y así presentan un amplio abanico de aplicaciones terapéuticas, tal como se describe adicionalmente más adelante, debido al papel esencial que el receptor de glucocorticoides desempeña en la fisiología de todos los mamíferos.

55 Por tanto, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichas sales, para usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos, y afecciones en los que esté implicado el receptor de glucocorticoides. La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones en las que está implicado el receptor de glucocorticoides. La invención también se refiere además a un procedimiento de tratamiento de un mamífero, que incluye un ser humano, con un agonista del receptor de glucocorticoides que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

Los ejemplos de dichas enfermedades, trastornos, y afecciones incluyen enfermedades de la piel tales como eczema, psoriasis, dermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta y pulmones tales como rinitis, sinusitis, asma, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide; esclerosis múltiple y lupus eritematoso disseminado; afecciones oculares, tales como inflamación no infecciosa (conjuntivitis). Los compuestos también pueden tener aplicación en el cáncer (por ejemplo gliomas y cáncer de próstata), síndrome de inmunodeficiencia adquirida, artrosis, choque séptico, rechazo de injertos; enfisema (especialmente en pacientes que padecen EPOC), lesiones postisquémicas, hipertensión pulmonar, síndrome disneico agudo, prevención de restenosis tras angioplastica coronaria, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de HELLP (una variante de preeclampsia grave), pneumonia, hepatitis activa crónica, trastornos hematológicos, enfermedad renal, y lesión aguda de la médula ósea.

Más específicamente, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades de la piel tales como eczema, psoriasis, dermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta y pulmones tales como rinitis, sinusitis, asma, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis; enfermedades inflamatorias del intestino tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide; y afecciones oculares, tales como conjuntivitis.

Más específicamente, la presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones que se seleccionan del grupo constituido por:

- enfermedades de la piel de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad;
- afecciones oculares, tales como, inflamación ocular no infecciosa (conjuntivitis);
- rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne o sinusitis de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular sinusitis que es un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoidea, frontal, maxilar o esenoidea;
- asma de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular asma que es un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE bronquial atópica, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma infecciosa provocada por infecciones bacterianas, fúngicas, protozoicas o víricas, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancias en bebés y bronquiolitis;
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro que se selecciona a partir del grupo constituido por neumonía eosinófila crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociados o no asociados a EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome disneico del adulto (SDA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuyente a otras terapias medicamentosas y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia a hipertensión pulmonar;
- pólipos nasales de cualquier tipo, etiología, o patogenia;
- fibrosis de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular fibrosis pulmonar asociada a enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias;
- enfermedades inflamatorias del intestino de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn;
- enfermedades autoinmunitarias de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y lupus eritematoso disseminado.

Incluso de forma más específica, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles más específicamente para el tratamiento de asma, EPOC, rinitis alérgica, pólipos nasales, enfermedad de Crohn,

eczema, y psoriasis.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sus sales, también pueden usarse combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales para su administración conjunta a un paciente para obtener algún resultado terapéutico final particularmente deseado tal como el tratamiento de procesos de enfermedad patofisiológicamente relevantes, que incluyen, pero sin limitación, (i) broncoconstricción, (ii) inflamación, (iii) alergia, (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como disnea, tos. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, o uno o más agonistas del receptor de glucocorticoides conocidos en la técnica. Más habitualmente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán a partir de una clase diferente de agentes terapéuticos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “administración conjunta”, “administrados conjuntamente” y “combinados con”, en referencia a los compuestos de la fórmula (I) y otro u otros agentes terapéuticos, se pretende que signifique y de hecho se refiere e incluye lo siguiente:

- 15 • administración simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma farmacéutica que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,
- administración sustancialmente simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas separadas que son administradas sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente, momento a partir del cual dichos componentes son liberados sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,
- 20 • administración secuencial de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas separadas que son administradas en momentos consecutivos a dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, momento a partir del cual dichos componentes son liberados en momentos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y
- 25 • administración secuencial de dicha combinación de compuesto(s) de la fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma farmacéutica que libera dichos componentes de forma controlada, momento a partir del cual se administran de forma concurrente, consecutiva y/o superpuesta al mismo tiempo y/o en momentos diferentes a dicho paciente,
- 30

donde cada parte puede administrarse o por la misma vía o por vías diferentes.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse combinados con los compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sus sales incluyen, pero en modo alguno se limitan a:

- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP),
- (b) antagonistas de leucotrienos (LTRA), incluidos antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄,
- (c) inhibidores de leucotrieno C4 sintasa,
- (d) antagonistas de los receptores de histamina que incluidos los antagonistas de H1, H3 y H4,
- 40 (e) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,
- (f) inhibidores de la PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (g) teofilina,
- (h) cromoglicato sódico,
- 45 (i) inhibidores de la COX, tanto inhibidores no selectivos como selectivos de la COX-1 o la COX-2 (AINE),
- (j) antagonistas de los receptores de prostaglandinas e inhibidores de prostaglandina sintasa, tales como hPGDS,
- (k) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,
- (l) agonistas del adrenorreceptor β_2 ;

- (m) anticuerpos monoclonales activos contra entidades proinflamatorias endógenas, tales como por ejemplo, IgE, IL3, IL4, IL9, IL10, IL13, IL17A, GMCSF y sus receptores,
- (n) agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),
- (o) inhibidores de las moléculas de adhesión, incluidos antagonistas de VLA-4,
- 5 (p) antagonistas de los receptores de cinina B₁ y B₂,
- (q) agentes inmunosupresores, incluidos los inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina,
- (r) inhibidores de las metaloproteasas de la matriz (MMP), tales como, por ejemplo MMP9 y MMP12,
- (s) antagonistas de los receptores de taquicinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- 10 (t) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa, en particular inhibidores de elastasa de los neutrófilos,
- (u) agonistas del receptor de la adenosina A2a y antagonistas de A2b,
- (v) inhibidores de la urocinasa,
- (w) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2,
- (x) moduladores de la ruta de NF κ β , tales como inhibidores de IKK,
- 15 (y) moduladores de las rutas de señalización de las citocinas tales como p38 MAP cinasa, PI3 cinasas, JAK cinasas, syk cinasas, EGFR, MK-2, fyn cinasas o ITK
- (z) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,
- (aa) agentes que potencian las respuestas de resensibilización a los corticoesteroides inhalados, tales como, por ejemplo, análogos de macrólidos e inhibidores de PI3K δ o AKT1,2,3,
- 20 (bb) antibióticos y agentes antivirales eficaces contra microorganismos que pueden colonizar las vías respiratorias,
- (cc) activadores de HDAC,
- (dd) antagonistas de CXCR1, CXCR2 y CXCR3,
- (ee) antagonistas de integrinas,
- 25 (ff) quimiocinas y antagonistas de los receptores de quimiocinas
- (gg) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC),
- (hh) bloqueantes de los canales iónicos CRAC o inhibidores de CRAC
- (ii) agonistas de P2Y2 y agonistas de receptores de otros nucleótidos,
- (jj) antagonistas de P2X7,
- 30 (kk) inhibidores de VAP1,
- (ll) inhibidores de tromboxano,
- (mm) niacina, y
- (nn) factores de adhesión, incluidos VLAM, ICAM, y ELAM.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de los compuestos de la fórmula (I) con:

- 35 - agonistas del receptor M3 o agentes anticolinérgicos que incluyen, por ejemplo, sales de ipatropio, en concreto bromuro, sales de tiotropio, en concreto bromuro, sales de oxitropio, en concreto bromuro, sales de tropio, sales de aclidinio, perenzepina, y telenzepina,
- agonistas del adrenorreceptor β ₂, que incluyen por ejemplo efedrina, adrenalina, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, isoetarina, tolobuterol, carmoterol, albuterol, terbutalina, bambuterol, fenoterol, salbutamol, tulobuterol formoterol, salmeterol, y los
- 40 agonistas que se describen en los documentos WO 05/080313, WO 05/080324, WO 05/092840 y WO

2007/010356;

- inhibidores de la PDE4, en particular inhibidores de la PDE4 inhalados,

- teofilina,

5 - antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas de H1 y H3, por ejemplo loratadina y metapirileno; o

- agonistas de los receptores de adenosina A2a, por ejemplo los que se describen en el documento WO01/94368.

10 De acuerdo con un aspecto preferido, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que se selecciona de agonistas del adrenerreceptor β_2 y agentes anticolinérgicos. Otro aspecto preferido incluye la triple combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un agonista del adrenerreceptor β_2 y un agente anticolinérgico.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

FIGURAS

Figura 1/6: Termograma de DSC del Ejemplo 1

15 Figura 2/6: Patrón de PXRd del Ejemplo 1

Figura 3/6: Termograma de DSC del Ejemplo 2

Figura 4/6: Patrón de PXRd del Ejemplo 2

Figura 5/6: Termograma de DSC del Ejemplo 5

Figura 6/6: Patrón de PXRd del Ejemplo 5

PROTOCOLOS

Para todos los ejemplos siguientes, se usaron las siguientes condiciones experimentales:

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

25 La calorimetría diferencial de barrido se realizó usando un aparato TA Instrument Q1000 DSC en bandejas de aluminio con tapa. Se calentaron aproximadamente 3 mg de las muestras a 20 °C por minuto en los intervalos de 10 °C a 250 °C o 10 °C a 300 °C o 20 °C a 300 °C dependiendo de las muestras, con una purga de gas nitrógeno.

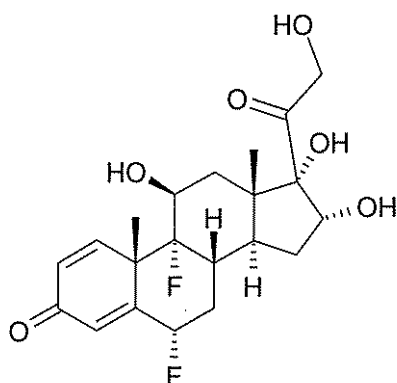
Procedimiento de difracción de rayos X finasen polvo (PXRd)

30 El patrón de difracción de rayos X en polvo se determinó usando un difractor de rayos X en polvo Bruker-AXS Ltd. D4 provisto de un cambiador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, ranura de divergencia de rayo automática y un detector PSD Vantec-1. La muestra se preparó para su análisis montando un montaje de espécimen sobre una oblea de sílice con bajo ruido de fondo. El espécimen se rotó a la vez que se radiaba con rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,5406 Angstroms) con el tubo de rayos X trabajando a 40 kV/35 mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro trabajando en modo continuo durante un tiempo de 0,2 segundos por etapa de 0,018° en un intervalo dos theta de 2° a 55°.

EJEMPLOS

Preparación 1

(6 α ,11 β ,16 α)-6,9-Difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona



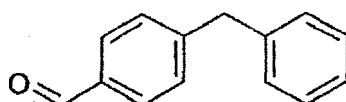
(4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glicoliloil-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona (10,3 g, 22,76 mmol - disponible comercialmente) se suspendió en ácido hidrofúorobórico acuoso al 48% (100 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. La suspensión después se diluyó con agua (200 ml), se filtró y el sólido se lavó con agua (500 ml). La torta sólida se suspendió en metanol (200 ml) y se concentró a vacío. El sólido resultante se suspendió en *tert*-butil metil éter (150 ml), se filtró y se lavó con *tert*-butil metil éter (200 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 95% de rendimiento, 8,9 g.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,82 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,31-1,51 (m, 3H), 1,77-1,87 (m, 1H), 2,08-2,33 (m, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,48 (d, 1 H), 4,63 (br, 1H), 4,75 (dd, 1 H), 5,35 (d, 1 H), 5,51-5,69 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 6,26 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H) ppm.

EMBR (IEP): m/z 411 [M-H] $^-$

Preparación 2

4-Bencilbenzaldehído



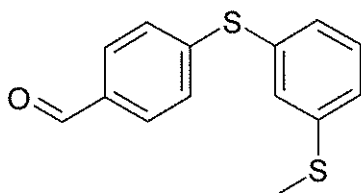
Se combinaron bromuro de bencilo (41 g, 240 mmol), ácido 4-formilbencenoborónico (28 g, 186,7 mmol), tetrakis trifetilfosfina paladio (7,9 g, 6,84 mmol) y carbonato potásico (84,7 g, 613 mmol) en tetrahidrofurano (620 ml) y se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico al 10% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano, (0:1 cambiando a 1:5, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 83 % de rendimiento, 30,45 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,06 (s, 2H), 7,38-7,17 (m, 7H), 7,83-7,79 (m, 2H), 9,97 (s, 1H) ppm.

EMBR (IEP): m/z 197 [M+H] $^+$

Preparación 3

4-[[3-(Metiltio)fenil]tio]benzaldehído



Una solución de 3-(metiltio)bencenotiol (19,9 g, 127,3 mmol), preparada tal como se indica en Rumpf, P., Bull. Soc. Chim. (1940), 7, páginas 632-4, en acetonitrilo (60 ml) se trató con 4-fluorobenzaldehído (13,4 ml, 127 mmol) seguido de carbonato potásico (19,4 g, 140 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la

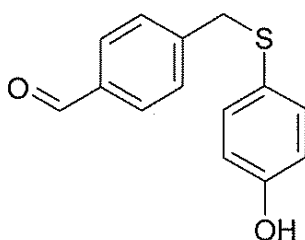
suspensión se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces con 100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando un aceite incoloro. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (1:0 cambiando a 9:1, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 33% de rendimiento, 10,8 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,48 (s, 3H), 7,25-7,34 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 7,73-7,75 (d, 2H) ppm.

EMBR (IPA): m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 4

4-[[4-Hidroxifenil]tio]metil}benzaldehído



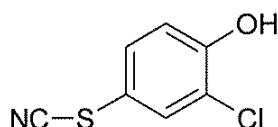
Una solución de 4-bromometilbenzaldehído (0,3 g, 1,5 mmol) y 4-hidroxihiófenol (0,2 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se trató con trietilamina (0,44 ml, 3,11 mmol). Después de agitar durante 1 día, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se eliminó a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (9:1 cambiando a 0:1, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 62 % de rendimiento, 220 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,01 (s, 2H), 6,66 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 9,54 (s, 1H), 9,93 (s, 1H) ppm.

EMBR (IEP): m/z 243 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Preparación 5

3-Cloro-4-hidroxifeniltiocianato



Se añadió trimetilsilil isotiocianato (24,5 g, 187 mmol) en hexafluoroisopropanol (10 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo de 2-clorofenol en hexafluoroisopropanol (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadió [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (60,2 g, 140 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 5-10 °C, y después se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo. Este se tomó en diclorometano (100 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:heptano (3:7 cambiando a 0:1 en volumen) proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo, 30% de rendimiento, 5,2 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,99 (sa, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,59 (s, 1H).

EMBR (IEP): m/z 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$

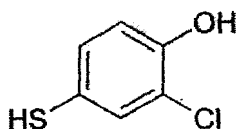
De forma alternativa, el 3-cloro-4-hidroxifeniltiocianato se preparó de la forma siguiente:

Una solución de bromo (0,40 ml, 7,78 mmol) en ácido acético (0,80 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 2-clorofenol (1,00 g, 7,78 mmol) y tiocianato sódico (2,27 g, 28,0 mmol) en ácido acético (6 ml). La temperatura interna se mantuvo entre 16 °C y 25 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y se filtró a través de una capa de Celite®. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2

veces con 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío proporcionando un semisólido naranja. Esto se tomó en 50 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una segunda capa de Celite® proporcionando 1,31 g de aceite naranja oscuro. Este material se usó en la preparación 6 sin purificación adicional.

5 **Preparación 6**

2-Cloro-4-mercaptofenol



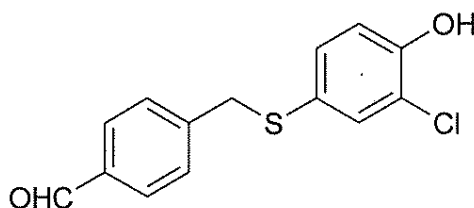
- 10 Se añadió hidruro de litio y aluminio (en forma de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 71,0 ml, 71,0 mmol) gota a gota a una solución enfriada con hielo de 3-Cloro-4-hidroxifeniltiocianato (4,20 g, 22,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se enfrió a 5 °C y se inactivó con una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua hasta que no se observó más desprendimiento de gas. Después se añadió solución de ácido clorhídrico 1 N en agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato
- 15 sódico) y se concentraron a vacío proporcionando un sólido cristalino incoloro, 100% de rendimiento, 3,60 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,42 (s, 1H), 5,67, (sa, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

EMAR (IEP): m/z 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 7

4-[[3-Cloro-4-hidroxifenil]tio]metil}benzaldehído



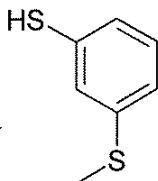
- 20 Se añadió trietilamina (5,0 ml, 35,9 mmol) gota a gota a una solución de 2-cloro-4-mercaptofenol (3,60 g, 22,4 mmol) y benzaldehído de 4-bromometilo (3,93 g, 19,7 mmol) en dioxano (150 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y después se fraccionó con acetato de etilo y salmuera (200 ml cada uno). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío proporcionando un sólido amarillo. Este se purificó mediante trituración con acetonitrilo (5 ml/g) durante 30 minutos. Después de la filtración, esto proporcionó un sólido amarillo claro en forma de producto puro, 84% de rendimiento, 5,27 g.
- 25

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,96 (s, 2H), 5,55 (sa, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 9,92(s, 1H).

EMAR (IEP): m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 8

3-(Metiltio)bencenotiol

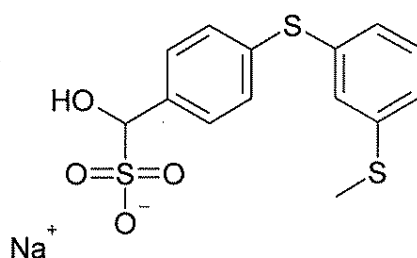


- 35 Una solución de benceno-1,3-ditioil (50 g, 0,351 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (375 ml, 0,351 mmol) se trató con sulfato de dimetilo (33,3 ml, 0,351 mol) seguido de 2-metiltetrahidrofurano (25 ml, usados como lavado de línea). La

solución resultante se enfrió a entre 0 °C y 5 °C y se añadió hidróxido sódico (solución acuosa 2 M, 210,6 ml) gota a gota manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15 °C seguido de 2-metiltetrahidrofurano (25 ml, usados como lavado de línea) y se calentó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se trató con *tert*-butil metiléter (500 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con hidróxido sódico (solución acuosa 2 M, 250 ml) y las fases acuosas combinadas se enfriaron a 10 °C y se añadió ácido clorhídrico (solución acuosa 6 M, 500 ml) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 25 °C. La solución resultante se extrajo con *tert*-butil metiléter (2 veces con 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 78% de rendimiento, 42,9 g. Se encontró que este material era idéntico mediante HPLC al material preparado mediante el procedimiento de Rumpf (Bull. Soc. Chim. (1940), 7, páginas 632-4).

Preparación 9

Hidroxi(4-{3-(metiltio)fenil}tio)fenil)metanosulfonato sódico

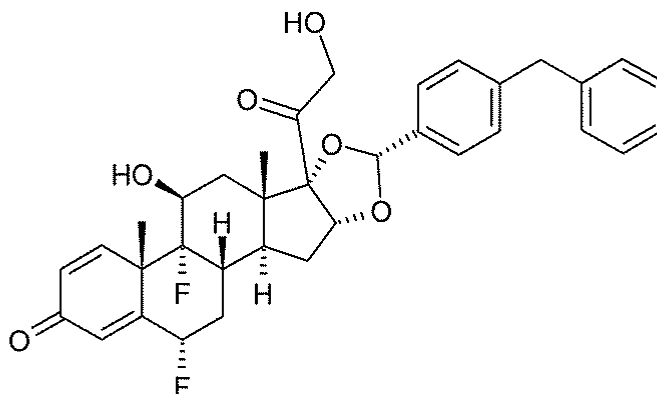


Una solución de 3-(metiltio)benzenotiol tal como se preparó en la Preparación 8 (290 g, 1,856 mol) en acetonitrilo (3 l) se cargó con nitrógeno durante 1 hora y después se trató con 4-fluorobenzaldehído (196 ml, 1,856 mol) seguido de acetonitrilo (150 ml, usados como lavado de línea). La solución resultante se trató con 1,1',3,3'-tetrametilguanidina (256 ml, 2,04 mol) seguida de acetonitrilo (150 ml usados como lavado de línea) y se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (3 l) y se lavó con ácido clorhídrico (solución acuosa 2 M, 1,5 l) y bicarbonato sódico (solución acuosa 1 M, 3 l) y salmuera (semisaturada, 1,5 l). La solución resultante se concentró mediante destilación a presión atmosférica a un volumen de 2 l y se diluyó con acetonitrilo (3 l). La solución resultante se concentró mediante destilación a presión atmosférica a un volumen de 2 l y se diluyó con acetonitrilo (3 l) y se concentró mediante destilación a presión atmosférica hasta un volumen final de 3 l. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución de metabisulfito sódico (377 g, 1,982 mol) en agua (3 l). Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, la suspensión resultante se filtró y el sólido recolectado se lavó con agua (2 veces con 2,5 l) y acetonitrilo (2 veces con 2,5 l). El sólido se suspendió en acetonitrilo (2 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la suspensión se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (2 veces con 1 l) y se secó a vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 55 % de rendimiento, 368,7 g.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,41 (s, 3H), 4,97 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,98 (m, H), 7,12 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,46 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 1

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-Bencilfenil)-4b,12-difluoro-6b-glicolilo-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



(4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicolil-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto-[2',1'4,5]indeno[1,2d][1,3]dioxol-2-ona (8 g, 18 mmol) y 4-bencilbenzaldehído tal como se obtuvo en la Preparación 2 (10,4 g, 53 mmol) se añadió a una suspensión en agitación de arena (80 g) en tolueno (80 ml) enfriada con hielo. Se añadió ácido perclórico acuoso al 70% (4 ml, 70 mmol) gota a gota durante 5 minutos y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) a la mezcla de reacción, seguida de acetato de etilo (100 ml) y la solución se agitó y después se filtró. La arena se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), y después acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite amarillo viscoso resultante (10 g) se diluyó con DCM:acetato de etilo (9:1, en volumen), lo que provocó la precipitación de material sólido que se recolectó mediante filtración. Después de secar, el material se recristalizó en acetato de etilo:heptano (4:1, en volumen) proporcionando material cristalino blanco, 44% de rendimiento, 4,36 g.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,82 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43-1,50 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,51-5,69 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,10-7,24 (m, 8H), 7,29-7,32 (m, 2H) ppm.

EMBR (IEP): m/z 591 [M+H] $^+$

Se analizó una muestra de 1,960 mg mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un incremento de 10 °C a 300 °C a 20 °C/min. El termograma de DSC obtenido se muestra en la Figura 1 con un inicio plano y un punto endotérmico brusco que corresponde a la fusión a 250,6 °C.

La forma cristalina producida mediante el procedimiento descrito anteriormente también tiene las características que se muestran en el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Figura 2. Los principales picos característicos están en 8,0, 16,0, 16,9, 24,0 y 24,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y se reflejan además en la tabla 1.

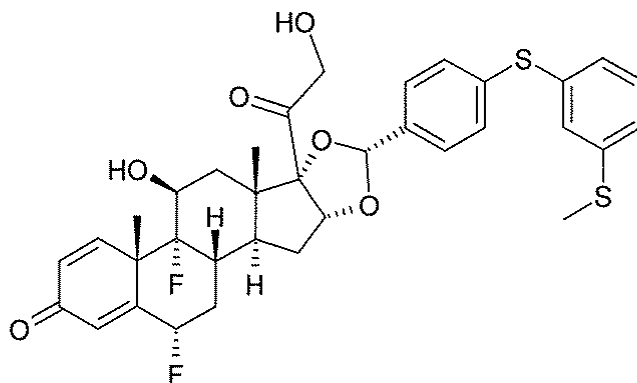
Tabla 1: Picos de PXRD característicos para el Ejemplo 1

Ángulo 2-Theta (° \pm 0,1)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta (° \pm 0,1)	Intensidad (%)
6,6	2,4	23,5	3,2
8,0	83,6	24,0	16,7
9,6	4,0	24,2	25,1
11,2	6,9	25,1	3,7
12,7	1,6	25,5	2,4
13,4	3,6	26,6	3,9
14,4	1,4	27,0	3,9
15,6	6,8	28,6	3,2
16,0	100,0	30,3	3,7
16,9	13,8	30,8	3,4
17,1	8,2	31,0	4,5
17,7	5,0	32,2	3,0
19,2	11,4	32,9	4,1
20,1	4,2	36,3	2,0
20,8	3,3	37,0	2,3
22,1	2,7		

25 Ejemplo 2

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glicolil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-

(metiltio)fenil[tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



- 5 Una suspensión de (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1 (6,6 g, 16 mmol) y 4-[[3(metiltio)fenil]tio]benzaldehído tal como se obtuvo en la Preparación 3 (4,5 g, 17,28 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se trató con sulfato de magnesio (10 g, 83,1 mmol). La suspensión se enfrió al baño maría y se añadió ácido trifluorometanosulfónico (7,5 ml, 82 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (2 veces con 150 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. La goma en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:*terc*-butil metil éter (4:1 cambiando a 1:0, en volumen) después con heptano:acetato de etilo (3:7 cambiando a 0:1, en volumen) proporcionando una espuma amarilla. La posterior cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (4:1 cambiando a 2:3, en volumen) proporcionó un sólido amarillo. Este sólido se recristalizó de 2-butanona y después de acetonitrilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 18 % de rendimiento, 1,93 g.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (s, 3H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,65-1,71 (m, 3H), 1,97-2,06 (m, 1H), 2,14-2,31 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,49-4,55 (dd, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,09 (t, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,50-5,51 (m, 1H), 5,54-5,79 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,26-6,29 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 2H), 7,41-7,43 (d, 2H) ppm.

EMBR (IEP): m/z 655 [M+H] $^+$

De forma alternativa, el compuesto del título se preparó de la forma siguiente:

- 25 Una suspensión de (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1 (434 g, 1,050 mol) y sulfato de magnesio (417 g, 3,47 mol) en acetonitrilo (4,34 l) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se añadió hidroxí(4[[3-(metiltio)fenil]tio]fenil)metanosulfonato sódico tal como se obtuvo en la Preparación 9 (460 g, 1,26 mol) y la suspensión resultante se trató con ácido trifluorometanosulfónico (443 ml, 5,01 mmol) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 24 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 75 minutos, la mezcla se trató con acetato de n-butilo (4,4 l) y agua (4,4 l) y se transfirió a un separador, usando más acetato de n-butilo (400 ml) usados como lavado de línea. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (4,4 l) y se lavó con hidrogenocarbonato sódico (10% de solución acuosa, 2 veces con 2,2 l) y se lavó con agua (2,2 l). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío eliminando 4,26 l de disolvente. El residuo se dejó enfriar a 35 °C y se trató con 2-butanona (4 l) y se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con 2-butanona (2 veces con 2 l). El sólido se suspendió en etanol (desnaturalizado con 2-butanona, 8 l) y se calentó a reflujo durante 10 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con etanol (desnaturalizado con 2-butanona, 2 veces con 2 l) y acetonitrilo (900 ml). El sólido se suspendió en acetonitrilo (2,6 l) y se calentó a reflujo y se trató con acetonitrilo (1,3 l) y se concentró mediante destilación a presión atmosférica eliminando 2,7 l de disolvente. La suspensión resultante se trató con acetonitrilo (1,75 l) y se calentó a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (2 veces con 450 ml) y se secó a vacío a 40 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 37 % de rendimiento, 307,3 g.

El compuesto obtenido de este modo era idéntico al compuesto obtenido por el procedimiento anterior.

- 45 Se analizó una muestra de 2,847 mg de producto obtenido de acuerdo con el 1^{er} procedimiento tal como se describe anteriormente en el presente documento mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un incremento de

10 a 300 °C a 20 °C/min. Se observó un primer evento endotérmico a 114,5 °C que probablemente corresponderá a una impureza. La fusión se observa a 184,8 °C. El termograma correspondiente se muestra en la Figura 3.

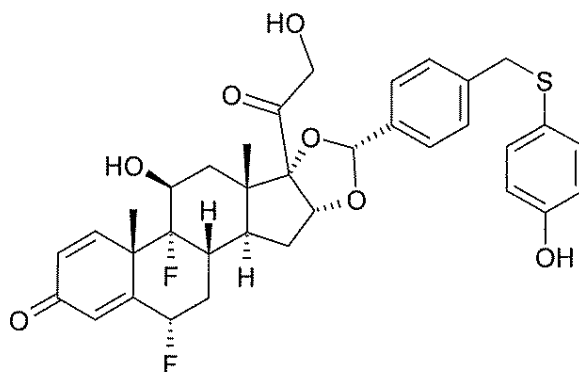
La forma cristalina producida mediante el procedimiento descrito anteriormente también tiene las características que se muestran en el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Figura 4. Los principales picos característicos están en 10,0, 16,5, 17,0, 20,0 y 25,5 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y se reflejan además en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2: Picos de PXRD característicos para el Ejemplo 2

Ángulo 2-Theta ($^{\circ} \pm 0,1$)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta ($^{\circ} \pm 0,1$)	Intensidad (%)
8,5	9,1	21,9	20,0
10,0	98,2	23,2	14,6
12,1	8,9	23,8	30,6
12,9	9,5	24,2	9,8
13,7	19,1	25,5	43,8
14,5	13,0	26,0	12,7
16,0	11,4	27,3	13,7
16,5	70,7	27,7	15,4
17,0	100,0	30,2	20,1
17,7	22,2	30,3	22,1
19,5	24,3	31,7	10,6
20,0	68,3	34,2	14,4
20,4	10,1	34,6	12,1

Ejemplo 3

10 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glicolil-5-hidroxi-8-(4-((4-hidroxifenil)tio)metil)fenil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



15 Una suspensión de (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1 (99,8 mg, 0,24 mmol) y 4-((4-hidroxifenil)tio)metil}benzaldehído tal como se obtuvo en la Preparación 4 (148 mg, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con sulfato de magnesio seco (430 mg, 3,57 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (43 μ l, 0,49 mmol). Después de agitar durante un día, la mezcla de reacción se filtró y el sólido recolectado se lavó con acetato de etilo (20 ml). Los filtrados combinados se vertieron en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se eliminó a vacío. El material en bruto se purificó

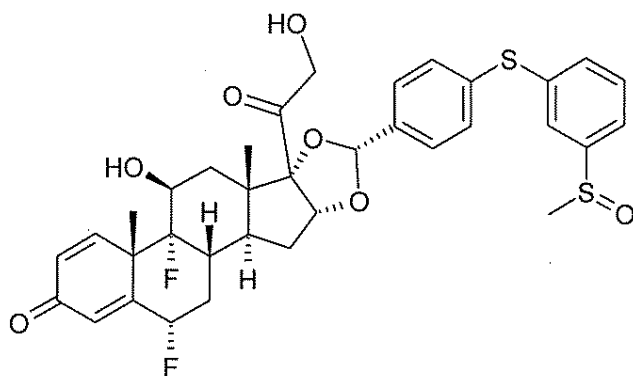
mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (3:1 cambiando a 0:1, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 14 % de rendimiento, 21 mg.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,94 (d, 1H), 5,05 (t, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,48 (m, 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 9,48 (s, 1H) ppm.

EMBR (IEP): m/z 639 [M+H] $^+$

Ejemplo 4

- 10 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-6b-glicoloi-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metilsulfinil)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



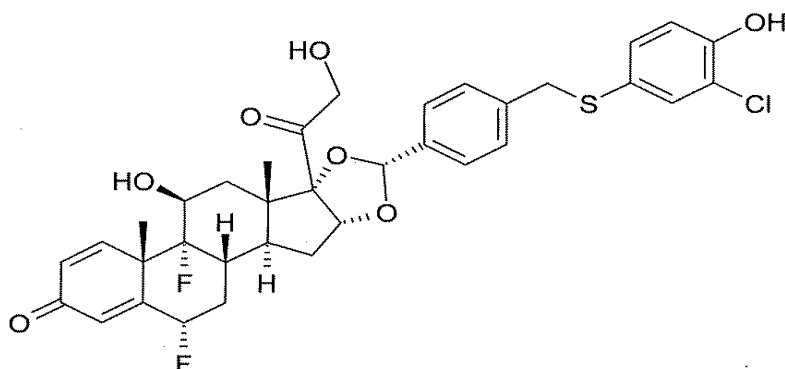
- 15 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloi-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metilitio)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona tal como se preparó en el Ejemplo 2 (979 mg, 1,50 mmol) se suspendió en hexafluoroisopropanol (6 ml, 57,0 mmol) y se enfrió en un baño helado antes de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (30 % en peso en agua, 203 mg, 1,79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 25 % en p/v de sulfito sódico (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se eliminó a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (9:1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 61% de rendimiento, 610 mg.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,87 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,47-1,59 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 3H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,17-2,34 (m, 2H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 5,10-5,13 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,53-5,54 (m, 1H), 5,58-5,78 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 5H), 7,54-7,64 (m, 3H) ppm.

EMBR (IEP): m/z 671 [M+H] $^+$

Ejemplo 5

- 30 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[3-(3-Cloro-4-hidroxifenil)tio]metil]fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloi-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona



A una suspensión enfriada con hielo de 4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)tio]metil} benzaldehído tal como se obtuvo en la Preparación 7 (5,25 g, 18,8 mmol), (6 α ,11 β ,16 α)-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona tal como se obtuvo en la Preparación 1 (7,40 g, 17,9 mmol) y sulfato de magnesio (6,82 g, 53,8 mmol) en acetonitrilo (80 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (4,76 ml, 53,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C durante 4 horas, después se vertió sobre agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a vacío proporcionando una espuma marrón. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 90:10 en volumen) proporcionando una espuma naranja. Esto se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 90:10 en volumen) proporcionando una espuma amarilla (6,0 g). Esto se suspendió en acetato de etilo caliente y se sembró para inducir la precipitación. El sólido se filtró y se secó proporcionando 1,18 g de sólido amarillo claro. Las aguas madre se evaporaron, se volvieron a suspender en acetato de etilo y se sembraron, produciendo una segunda cosecha de 1,46 g. Esto se repitió una tercera vez proporcionando una cosecha final de 2,40 g. Los tres lotes se combinaron y se trituraron en acetato de etilo caliente, se filtraron y se secaron, proporcionando 3,5 g de sólido amarillo claro, 27 % de rendimiento.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,57 (m, 1H), 1,6 -1,77 (m, 3H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,55-2,72 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,93-4,97 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,50-5,53 (m, 1H), 5,55-5,61 (m, 1/2H), 5,68-5,74 (m, 1/2H), 6,13 (s, 1H), 6,27-6,32 (m, 1H), 6,85-6,88 (s, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 1H), 10,28 (sa, 1H).

EMBR (IEP): m/z 673 [M]

Se analizó una muestra de 2,769 mg mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un incremento de 10 °C a 300 °C a 20 °C/min. El termograma de DSC obtenido se muestra en la Figura 5 con un inicio plano y un punto endotérmico brusco que corresponde a la fusión, con un máximo a 255 °C.

La forma cristalina producida mediante el procedimiento descrito anteriormente también tiene las características que se muestran en el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Figura 6. Los principales picos característicos están en 14,1, 16,6, 20,0, 21,8 y 25,2 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y se reflejan además en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3: Picos de PXRD característicos para el Ejemplo 5

Ángulo 2-Theta ($^{\circ} \pm 0,1$)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta ($^{\circ} \pm 0,1$)	Intensidad (%)
11,9	37,4	27,3	22,9
14,1	100,0	27,6	19,4
15,3	10,8	28,3	12,0
15,5	32,0	28,6	12,2
16,6	88,7	29,9	15,4

(continuación)

Ángulo 2-Theta ($^{\circ} \pm 0,1$)	Intensidad (%)	Ángulo 2-Theta ($^{\circ} \pm 0,1$)	Intensidad (%)
18,3	39,5	30,1	31,9
20,0	57,6	30,3	26,4
20,3	18,8	30,8	22,1
21,4	14,5	31,8	12,9
21,8	49,3	33,4	10,3
22,4	30,4	33,6	12,2
22,6	33,1	35,8	15,1
23,1	42,4	36,5	11,7
24,5	27,0	38,2	12,9
25,2	70,8	38,9	15,4
25,4	20,1	40,3	12,4
26,8	30,8		

Ejemplo 6: Actividad farmacológica *in vitro*

5 La actividad farmacológica de los compuestos de la fórmula (I) se evaluó en ensayos *in vitro* de la actividad agonista de los glucocorticoides y en ensayos de liberación de TNF- α en sangre humana y en leucocitos aislados que predicen la actividad antiinflamatoria *in vivo*.

10 La potencia como agonista sobre el receptor de glucocorticoides (GR) se determinó en la línea celular del condrosarcoma humano SW1353 transfectada de forma estable con una construcción indicadora de MMTV-luciferasa. La SW1353 expresa de forma natural GR humano, que al unirse a un agonista de los glucocorticoides activa los elementos de respuesta a los glucocorticoides del promotor de MMTV, provocando la expresión del gen de luciferasa.

15 Se revivieron células SW1353 congeladas en medio DMEM, sin piruvato sódico ni rojo fenol, suplementado con L-glutamina 2 mM, 1 μ g/ml de insulina, 2 mg/ml de lactoalbúmina hidrosilato y 0,5 μ g/ml de ascorbato. Las células se sembraron a aproximadamente 5.000 células/pocillo (35 μ l/pocillo) en placas tratadas para cultivo tisular, de fondo transparente y 384 pocillos. Se prepararon diluciones de respuesta a la dosis de esteroides en diluyente para esteroides (PBS que contenía 2,5 % (v/v) de DMSO y 0,05 % (v/v) de detergente Pluronic) y se añadieron 5 μ l a cada pocillo. El volumen se completó hasta 50 μ l por pocillo con diluyente de esteroides. Los pocillos para control positivo contenían dexametasona 1 μ M. Las placas se incubaron durante aproximadamente 18 horas a 37 $^{\circ}$ C en una atmósfera de aire/CO₂ al 5 % en una incubadora humidificada antes de añadir el reactivo Britelite (10 μ l; Perkin-Elmer) a cada pocillo. Cada placa se incubó durante 2 minutos en la oscuridad y se cuantificó la luminiscencia usando un luminómetro L.J.L Biosystems Analyst. Los datos para los compuestos de prueba (expresados en términos de porcentaje del control positivo con dexametasona) se usaron para construir curvas de respuesta a la dosis, a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀. Se obtuvieron los siguientes datos:

Nº de Ejemplo	CE ₅₀ del agonista de GR (nM)
1	0,75
2	5,0
3	1,7
4	0,5
5	9,84

También se evaluó la actividad antiinflamatoria de los compuestos contra los leucocitos humanos *in vitro* determinando la inhibición de la liberación del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en sangre entera (WB) humana estimulada con lipopolisacárido (LPS) y monocitos periféricos humanos (PBMC) aislados.

- 5 Se recolectó sangre venosa periférica de donantes sanos no medicados usando ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) como anticoagulante. Para la preparación de los PBMC, se diluyeron muestras de sangre 1:1 con solución salina tamponada con fosfato estéril y después se separaron usando tubos ACCUSPIN™ System-Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO), centrifugando a 400 g durante 35 minutos. La capa leucocítica se eliminó en PBS, se centrifugó a 200 g durante 10 minutos y se volvió a suspender en tampón de ensayo de PBMC (Solución salina tamponada de Hanks, 0,28 % [p/v] de ácido 4-[2-hidroxietil]-1-piperazinetanosulfónico [HEPES], 0,01 % [p/v] de seroalbúmina bovina [BSA] baja en endotoxinas. Se realizó recuento de la formula leucocitaria diferencial y los PBMC se diluyeron a 1×10^6 linfocitos por ml en tampón de ensayo de PBMC.

- 15 Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo de PBMC (concentración final en DMSO del 1 %) cubriendo un intervalo de concentración apropiado, por ejemplo 0,001 nM a 10.000 nM. Las muestras de solución con compuestos de prueba o vehículo (20 μ l) se añadieron a placas tratadas para cultivo tisular de 96 pocillos (Corning) y se añadieron los PBMC (160 μ l) o sangre entera (160 μ l) a cada pocillo. Las mezclas de ensayo se incubaron a 37 °C durante 1 hora en una incubadora humidificada que contenía una atmósfera de aire suplementada con CO₂ al 5 % antes de añadir LPS (20 μ l de 100 ng/ml para PBMC o 1 μ g/ml para sangre entera). Las placas se devolvieron a la incubadora durante otras 18 horas, y después se centrifugaron antes de recuperar las muestras de sobrenadante. Se determinó el TNF- α de las muestras usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Invitrogen, n.º de kit CHC-1754; Invitrogen Carlsbad, CA) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Se construyeron curvas de respuesta a la dosis a partir de las que se calcularon los valores de CI₅₀. Se obtuvieron los siguientes datos:

Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (nM) para la inhibición de la liberación de TNF- α	
	PBMC	Sangre entera
1	0,098	17
2	0,092	49
3	0,061	24
4	0,059	40
5	0,032	8,73

25

Ejemplo 7: Actividad farmacológica *in vivo*

La actividad farmacológica puede evaluarse en modelos *in vivo* de inflamación pulmonar tales como los que se describen a continuación. El objetivo primario de este procedimiento era determinar la actividad antiinflamatoria de los compuestos de la fórmula (I) cuando se administran directamente a los pulmones a través de la tráquea.

- 30 Los compuestos de prueba se disolvieron o se prepararon en forma de suspensiones finas, en solución salina tamponada con fosfato que contenía 0,5 % (p/v) de Tween-80 para proporcionar un abanico de niveles de dosis. Se asignaron de forma aleatoria ratas CD Sprague-Dawley macho (300-450 g) a grupos de estudio de n= 6 y después se anestesiaron brevemente en una cámara de anestesia con isoflurano al 5 % en 3 l/min de O₂. Se inyectó una de las formulaciones de los compuestos de prueba o vehículo de la dosis (100 μ l) directamente a la tráquea de cada
- 35 rata anestesiada usando una jeringuilla Hamilton. Después se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia. Dependiendo del diseño del estudio, los animales recibieron o una dosis única de compuesto o fueron tratados una vez al día 4 días sucesivos. Cuatro horas después de la administración de la dosis (o 4 horas después de la dosis final en los estudios de dosis repetidas), las ratas se introdujeron en una cámara (300 x 300 x 450 mm), conectada a un nebulizador de ultrasonidos y a un ventilador para roedores pequeños a caudal y velocidad máximos (5 ml, 160 pulsaciones/min). Se nebulizaron 10 ml de 1 mg/ml de LPS (Sigma-Aldrich, L2630) disueltos en solución salina, previamente calentada a 37 °C, a la cámara. Después de 15 minutos, se apagó el ventilador y el nebulizador y los
- 40 animales siguieron en la cámara respirando la neblina durante 15 minutos más antes de devolverlos a la jaula de alojamiento.

- 45 Cuatro horas después del final del tratamiento con LPS, se administró una anestesia terminal a los animales con 1 ml/kg de Pentobarbital IP. Se introdujo una cánula en la tráquea y se realizó un lavado pulmonar con 4 x 2,5 ml de PBS

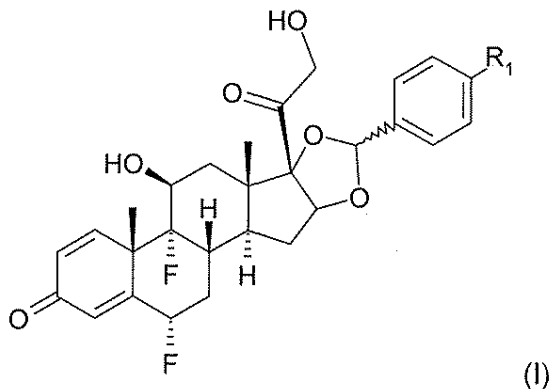
- que contenía EDTA 2,6 mM y se recolectó el líquido del lavado. Se añadió 1 ml de lavado bronquialveolar (LBA) a 125 µl de seroalbúmina bovina (saA) al 40% y se determinó el recuento celular usando un sistema de hematología Advia 120 (Siemens). En estudios de dosis repetidas, también se determinó el peso corporal y el peso de las glándulas suprarrenales y del timo, ya que se sabe que disminuyen como respuesta a la exposición a agonistas de glucocorticoides y se han usado para evaluar los efectos sistémicos de los agonistas de glucocorticoides. En algunos experimentos de dosis repetidas se recolectó una muestra de sangre final de cada rata, se preparó el suero y el plasma y se determinaron las concentraciones de corticosterona en suero y ACTH en plasma como marcadores adicionales del efecto sistémico de los agonistas de glucocorticoides. En algunos estudios, se administró un agonista de glucocorticoides, propionato de fluticasona, a distintos grupos de ratas como control positivo.
- 5
- 10 Se construyeron diferentes curvas de respuesta a la dosis para determinar la inhibición de los neutrófilos pulmonares inducidos por LPS, y de cada marcador del efecto sistémico de los agonistas de los glucocorticoides. Se estimaron los valores de las dosis efectivas semimáximas (DE_{50}) a partir de las curvas ajustadas. Los valores de DE_{50} para el efecto sobre los marcadores sistémicos de la actividad de los agonistas de glucocorticoides se dividieron también entre la DE_{50} para la inhibición de la neutrofilia pulmonar para determinar los valores del índice terapéutico (IT).
- 15

De este modo se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención que se han analizado en el ensayo anterior muestran actividad de inhibición de la neutrofilia pulmonar tras la administración de una única dosis tal como se recoge en la tabla siguiente:

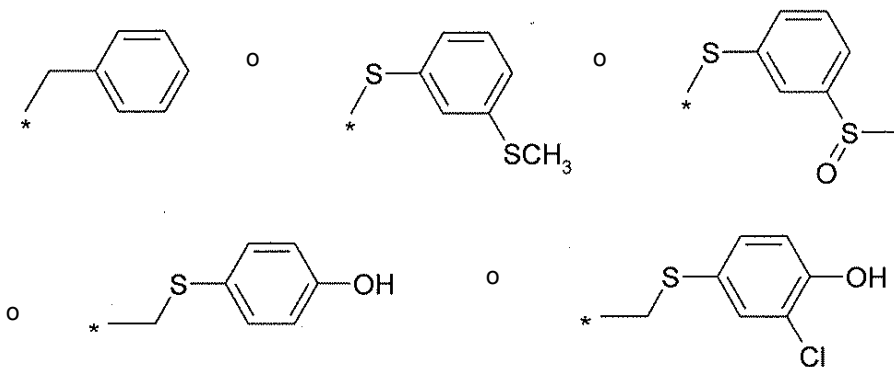
Nº de Ejemplo	DE_{50} (µg)
1	0,27
2	0,18
3	0,45
4	2,00
5	3,6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que R₁ se selecciona del grupo constituido por:



5

en la que * representa el punto de unión de R₁ al carbono del anillo de fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, que está seleccionado del grupo constituido por:

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-bencilfenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

15 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metiltio)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

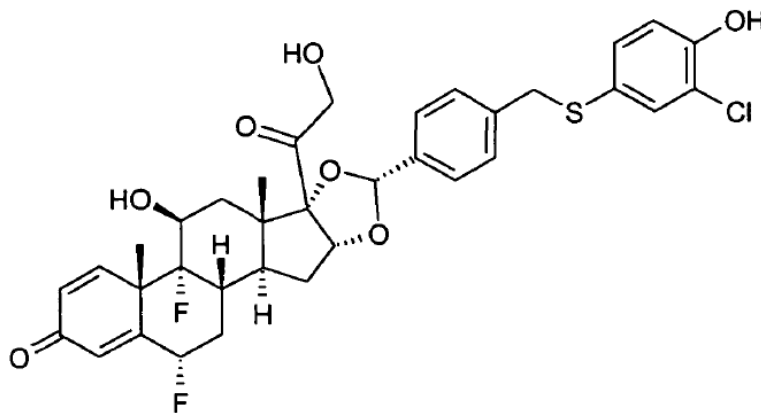
(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-8-(4-[[4-hidroxifenil]tio]metil]fenil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona;

20 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(4-[[3-(metilsulfil)fenil]tio]fenil)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona; y

25 (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[3-cloro-4-hidroxifenil]tio]metil]fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un silvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, que es (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-[[3-cloro-4-hidroxifenil]tio]metil]fenil)-4b,12-difluoro-6b-glicoloil-

5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-2H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-d][1,3]dioxol-2-ona de la fórmula:



4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. Un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para uso como medicamento.
6. Un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor de glucocorticoides.
7. Un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas del grupo constituido por: enfermedades de la piel tales como eccema, psoriasis, dermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta y pulmones tales como rinitis, sinusitis, asma, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide; y afecciones oculares, tales como conjuntivitis.
8. La combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, con otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se selecciona(n) de:
- (a) inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP),
 - (b) antagonistas de leucotrienos (LTRA), incluidos los antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
 - (c) inhibidores de la leucotrieno C4 sintasa,
 - (d) antagonistas de los receptores de histamina, incluidos los antagonistas de H1, H3 y H4,
 - (e) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,
 - (f) inhibidores de la PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
 - (g) teofilina,
 - (h) cromoglicato sódico,
 - (i) inhibidores de la COX, tanto inhibidores no selectivos como selectivos de la COX-1 o la COX-2 (AINE),

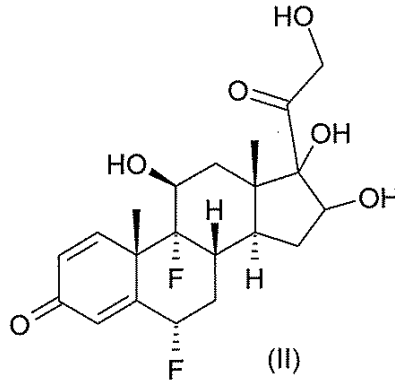
- (j) antagonistas de los receptores de prostaglandinas e inhibidores de la prostaglandina sintasa, tales como hPGDS,
- (k) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,
- (l) agonistas del adrenorreceptor β 2;
- 5 (m) anticuerpos monoclonales activos contra entidades proinflamatorias endógenas, tales como, por ejemplo, IgE, IL3, IL4, IL9, IL10, IL13, IL17A, GMCSF y sus receptores,
- (n) agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),
- (o) inhibidores de las moléculas de adhesión, incluidos los antagonistas de VLA-4,
- (p) antagonistas de los receptores de cinina B₁ y B₂,
- 10 (q) agentes inmunosupresores, incluidos los inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina,
- (r) inhibidores de las metaloproteasas de la matriz (MMP), tales como, por ejemplo, MMP9 y MMP12,
- (s) antagonistas de los receptores de taquicinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- (t) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa, en particular inhibidores de elastasa de los neutrófilos,
- 15 (u) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b,
- (v) inhibidores de la urocina,
- (w) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2,
- (x) moduladores de la ruta de NF κ B, tales como inhibidores de IKK,
- 20 (y) moduladores de las rutas de señalización de las citocinas tales como p38 MAP cinasa, PI3 cinasas, JAK cinasas, syk cinasas, EGFR, MK-2, fyn cinasas o ITK
- (z) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,
- (aa) agentes que potencian las respuestas de resensibilización a los corticoesteroides inhalados, tales como, por ejemplo, análogos de macrólidos e inhibidores de PI3K δ o AKT1,2,3,
- 25 (bb) antibióticos y agentes antivirales eficaces contra microorganismos que pueden colonizar las vías respiratorias,
- (cc) activadores de HDAC,
- (dd) antagonistas de CXCR1, CXCR2 y CXCR3,
- (ee) antagonistas de las integrinas,
- (ff) quimiocinas y antagonistas de los receptores de quimiocinas
- 30 (gg) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC),
- (hh) bloqueantes de los canales iónicos CRAC o inhibidores de CRAC
- (ii) agonistas de P2Y2 y agonistas de receptores de otros nucleótidos,
- (jj) antagonistas de P2X7,
- (kk) inhibidores de VAP1,
- 35 (ll) inhibidores de tromboxano,
- (mm) niacina, y
- (nn) factores de adhesión, incluidos VLAM, ICAM y ELAM.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende además otro agente terapéuticamente activo.
- 40 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 en la que dicho otro agente terapéuticamente

activo es un agonista del adrenoceptor β_2 .

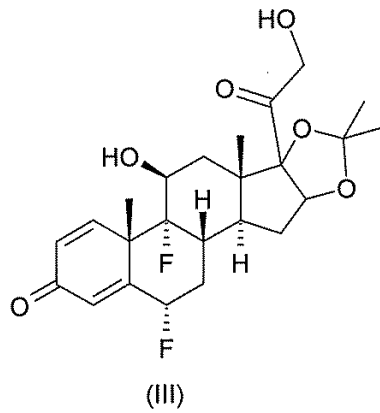
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agente anticolinérgico.

5 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que además comprende un agonista del adrenoceptor β_2 y un agente anticolinérgico.

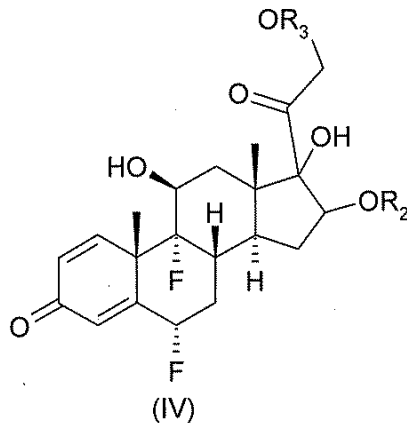
13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



10 o de la fórmula (III):

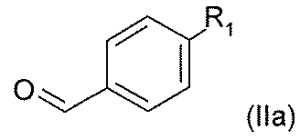


o de la fórmula (IV):

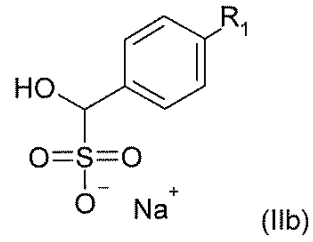


en la que R_2 y R_3 son formilo,

con un aldehído adecuado de la fórmula (IIa):



o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb):



5

en la que R_1 es tal como se define en la reivindicación 1.

FIG. 1

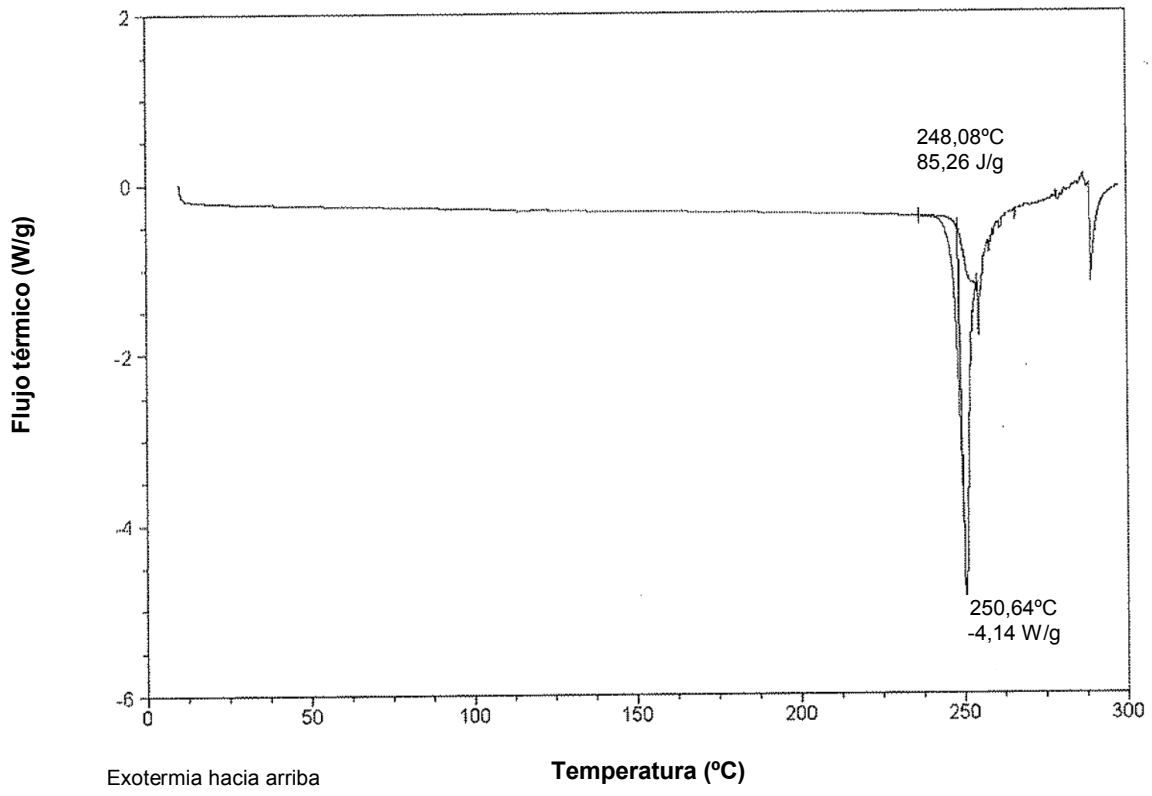


FIG. 2

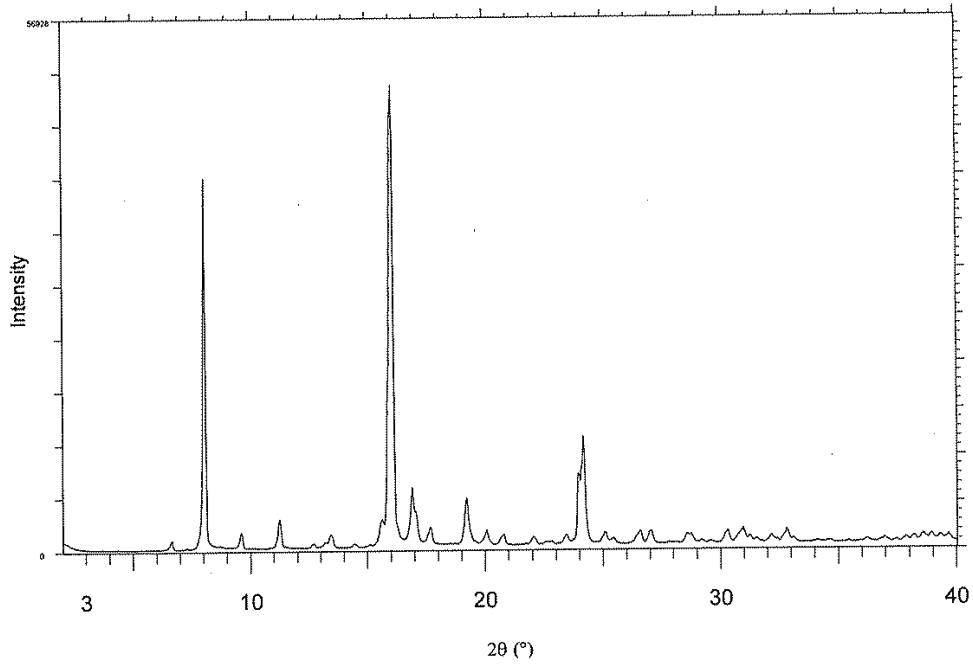


FIG. 3

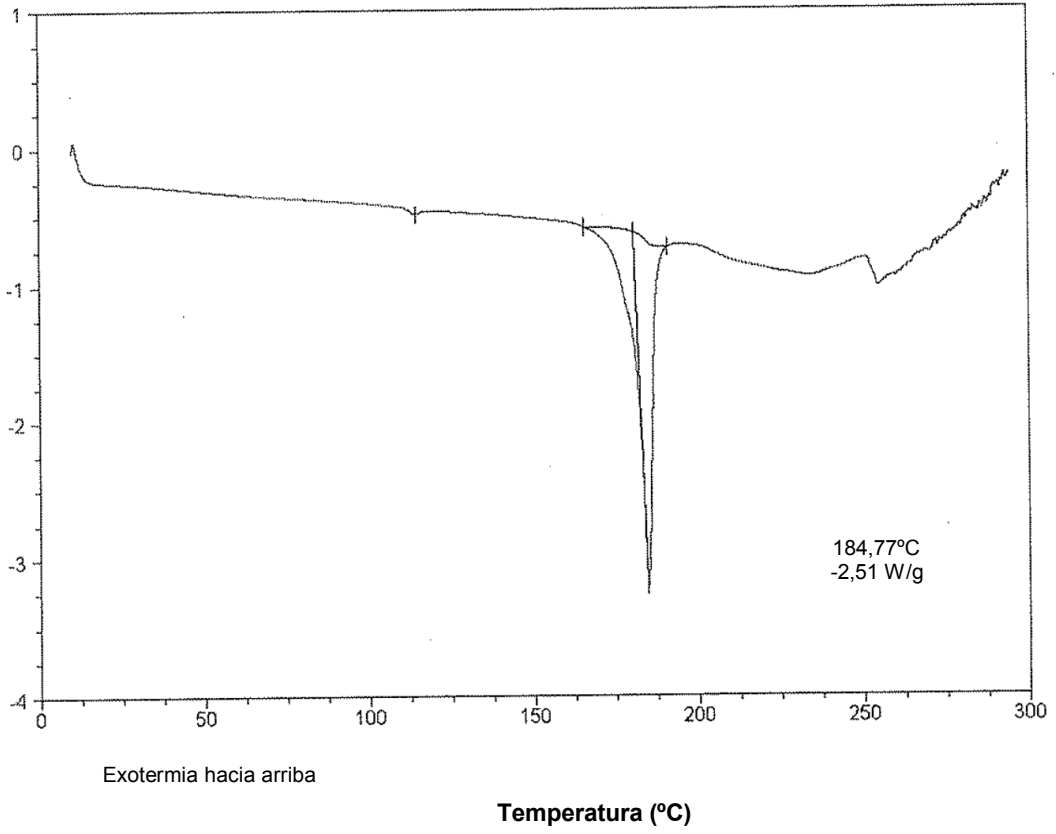


FIG. 4

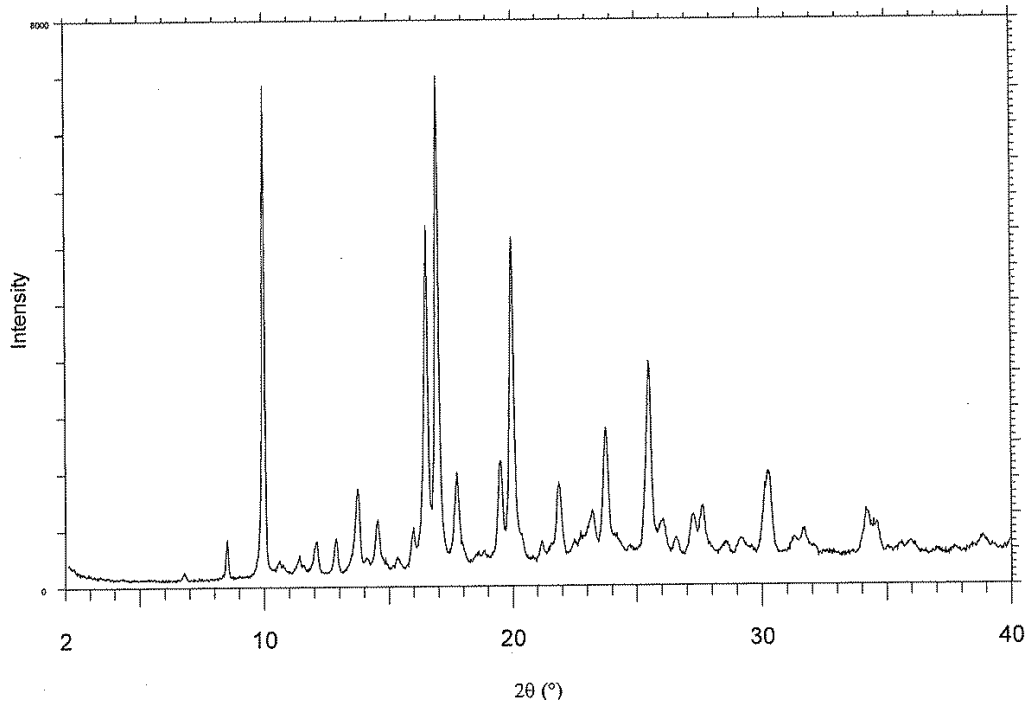
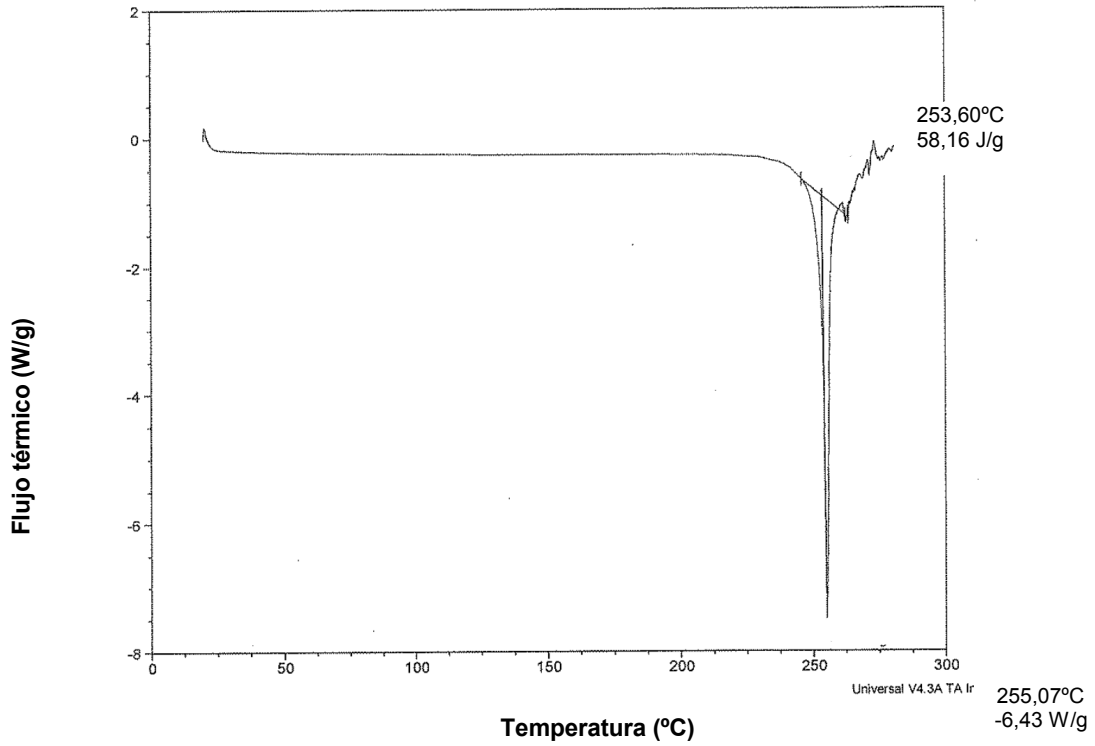


FIG. 5



Exotermia hacia arriba

FIG. 6

