

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 720**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 71/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 5/44 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2009 E 09780232 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2318427**

54 Título: **Glucocorticoides unidos a ésteres de nitrato por medio de un enlazador aromático en posición 21 y su uso en oftalmología**

30 Prioridad:

31.07.2008 US 85294 P
16.12.2008 US 122896 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2014

73 Titular/es:

NICOX S.A. (100.0%)
Drakkar 2, Bat D, 2405 Route des Dolines
CS 10313 Sophia Antipolis - Valbonne, FR

72 Inventor/es:

BENEDINI, FRANCESCA;
BONFANTI, ANNALISA;
CHIROLI, VALERIO;
STEELE, REBECCA;
ONGINI, ENNIO y
BIONDI, STEFANO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 442 720 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

Glucocorticoides unidos a ésteres de nitrato por medio de un enlazador aromático en posición 21 y su uso en oftalmología

5 La invención se refiere a derivados nitrooxi de esteroides, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y procedimientos de uso de estos compuestos y composiciones para tratar enfermedades oculares, en particular edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad y otras enfermedades de retina y mácula lútea.

10 La retina es la parte del ojo que es sensible a la luz. La mácula lútea es la región de la retina que nos permite leer y reconocer caras. Las enfermedades de la mácula, tales como degeneración macular asociada con la edad y edema macular diabético, dan cuenta de las causas principales de ceguera.

15 Para combatir estas enfermedades, se han investigado una diversidad de fármacos respecto a sus efectos en trastornos que causan ceguera. Actualmente, estos fármacos se administran a la mácula y la retina por medio de procedimientos quirúrgicos tales como inyecciones intravítreas o periorbitales, o por medio de vías sistémicas. Los procedimientos quirúrgicos a menudo requieren inyecciones repetidas y pueden conducir a complicaciones oculares graves, incluyendo endoftalmitis, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea. Asimismo, la administración sistémica está asociada con una diversidad de efectos secundarios sistémicos potenciales y con la dificultad de administrar niveles terapéuticos de los fármacos a la retina.

20 Recientemente, hay muchas comunicaciones de la efectividad del acetónido de triamcinolona intravítrea para el tratamiento de edema macular difuso, refractario al tratamiento con láser. Las inyecciones de triamcinolona intravítrea están asociadas sin embargo con muchas complicaciones oculares. Las complicaciones de la terapia de triamcinolona intravítrea incluyen elevación inducida por esteroides de la presión intraocular, cataratogénesis, infecciones postoperatorias y endoftalmitis no infecciosa y pseudoendofthalmitis.

25 En la quimioterapia actual, los esteroides e inhibidores de anhidrasa carbónica según su eficacia principal se usan en la terapia sintomática, pero su efectividad no está verificada y su administración durante un tiempo prolongado conduce a la aparición de efectos secundarios tales como catarata, elevación inducida por esteroides de presión intraocular, glaucoma e infecciones; así el uso continuo de estos fármacos en enfermedades crónicas, tales como diabetes mellitus, es difícil en las circunstancias.

30 El documento EP 0929565 divulga compuestos de fórmula general B-X₁NO₂ en la que B contiene un residuo esteroídico, en particular hidrocortisona y X₁, es un puente conector bivalente que es un anillo bencílico, una cadena de alquilo o un éter. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades oculares.

El documento EP 1 475 386 divulga compuestos de fórmula A-B-C-NO₂ en la que A contiene un residuo esteroide y B-C es un puente conector bivalente que contiene un residuo antioxidante. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de estrés oxidativo y/o en disfunciones endoteliales.

35 En los compuestos divulgados el enlazador antioxidante está unido al 21-OH del esteroide a través de un grupo carboxílico formando un enlace éster.

El documento WO 03/64443 divulga compuestos de fórmula general B-X₁-NO₂ en la que B contiene un residuo de esteroide y X₁ es un puente conector bivalente que es anillo bencílico o un enlazador heterocíclico. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades oculares.

40 El documento WO 07/025632 divulga compuestos de fórmula R-Z-X-ONO₂ en la que R-X contiene residuo de acetónido de triamcinolona, valerato de betametasona o etilcarbonato de prednisona y X₁ es un puente conector bivalente que es un anillo aromático, una cadena alquílica, un éter, ácido ferúlico, ácido vainílico o un anillo heterocíclico. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades de la piel o de enfermedades de membranas mucosas y en particular en el tratamiento de dermatitis atópica, dermatitis de contacto y soriasis.

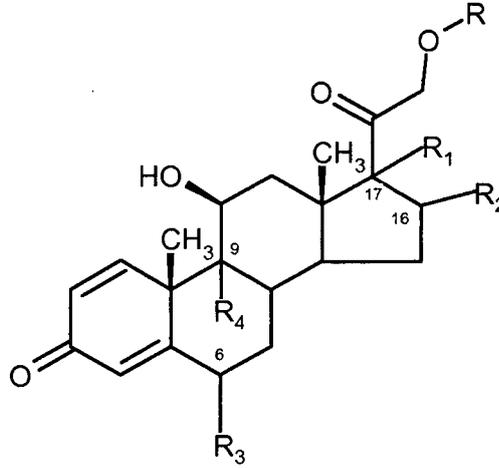
45 F. Galassi y cols. Br J Ophthalmology 2006, 90, 1414-1419 divulga los efectos de un 21-[(4-nitrooximetil)]benzoato de dexametasona en un modelo de glaucoma experimental inducido por corticosteroides en el conejo. La dexametasona que libera NO se administró tópicamente dos veces al día, los resultados muestran que el compuesto puede evitar el incremento de presión intraocular, la dificultad de circulación retrobulbar y los cambios morfológicos en los cuerpos ciliares inducidos posiblemente por tratamiento tópico con corticosteroides.

50 Es un objeto de la presente invención proporcionar derivados nitrooxi de esteroides para tratar enfermedades inflamatorias.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar derivados nitrooxi de esteroides para la prevención o el tratamiento de enfermedades oculares, en particular degeneración macular diabética, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y otras enfermedades de la retina y la mácula lútea. En un aspecto de la invención, uno o más de estos compuestos reducen los efectos secundarios asociados con la terapia estándar con

esteroides. En una realización adicional, uno o más de estos compuestos poseen actividad farmacológica mejorada comparada con la terapia estándar actual.

Un objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

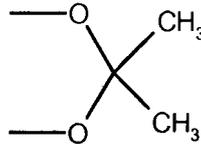


5

(I)

en la que

R₁ es OH, R₂ es CH₃, o R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)



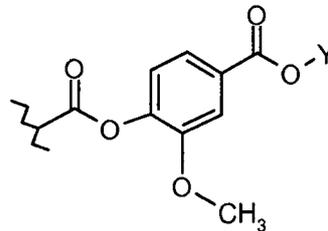
(II)

10 R₃ es un átomo de hidrógeno o F y R₄ es F o Cl, con la condición de que:

- cuando R₁ es OH y R₂ es CH₃, R₃ es un átomo de hidrógeno;
- cuando R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II), R₄ es F;

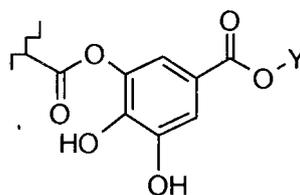
R₁, R₂, R₃ y R₄ están unidos a los átomos de carbono en 17, 16, 6 y 9 de la estructura esteroídica en la posición α o β;

R es:



15

(III)



(IV)

en las que

Y se selecciona de entre:

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
- 5 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$
- 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$
- 4) $-[(CH_2)_o-(X)]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

en las que

R_5 es un alquileo C_1-C_{10} lineal o ramificado; preferentemente R_5 es un alquileo C_1-C_6 lineal;

- 10 R_6 es H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferentemente R_6 es H o $-CH_3$;

R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; preferentemente R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o CH_3 ;

R_9 es H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferentemente R_9 es H o $-CH_3$; n es un número entero de 0 a 6; preferentemente n es 0 o 1;

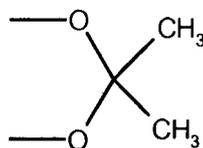
- 15 o es un número entero de 1 a 6; preferentemente o es un número entero de 2 a 4, más preferentemente o es 2;

p es un número entero de 1 a 6; preferentemente p es un número entero de 1 a 4; más preferentemente p es 1 o 2;

q es un número entero de 0 a 6; preferentemente q es de 0 a 4, más preferentemente es 0 o 1;

X es O, S o NR_{10} en el que R_{10} es H o un alquilo C_1-C_4 ; preferentemente X es O;

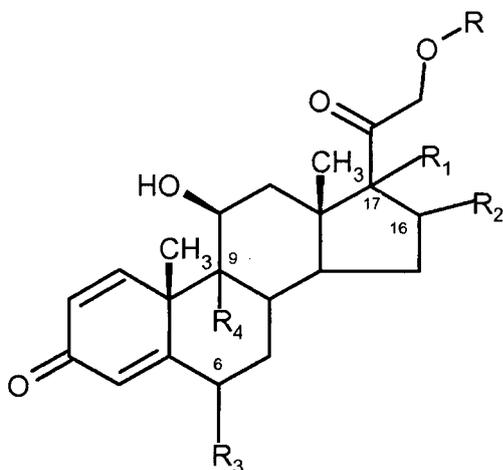
- 20 con la condición de que la invención no incluya los compuestos de fórmula (I) en los que R_1 y R_2 tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)



(II)

R_4 es F y R_3 es un átomo de hidrógeno y R es el grupo de fórmula (III) en el que Y es $-R_5-CH(ONO_2)R_6$ y R_6 es H.

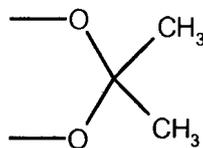
En otra realización de la invención, hay proporcionado un compuesto de fórmula (I)



en la que

R₄ es F, R₃ es F y

R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)

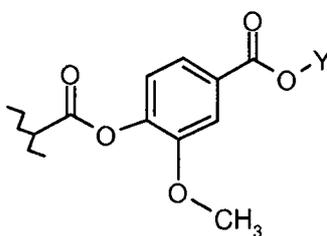


5

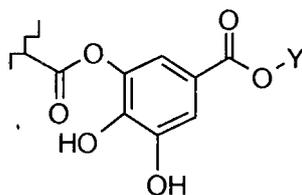
(II)

R₁, R₂, R₃ y R₄ están unidos a los átomos de carbono en 17, 16, 6 y 9 de la estructura esteroídica en posición α;

R es:



(III)



(IV)

10

en las que

Y se selecciona de entre:

- 1) -R₅-CH(ONO₂)R₆
- 15 2) -R₅-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉
- 3) -[(CH₂)_o-X]_p-(CH₂)_q-CH(ONO₂)R₉
- 4) -[(CH₂)_o-(X)]_p-(CH₂)_q-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉

en las que

R₅ es un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado; preferentemente R₅ es un alquileo C₁-C₆ lineal;

20 R₆ es H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferentemente R₆ es H o -CH₃;

R₇ y R₈ en cada aparición son independientemente H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; preferentemente R₇ y R₈ en cada aparición son independientemente H o CH₃;

R₉ es H o un alquilo C₁- C₆ lineal o ramificado, preferentemente R₉ es H o -CH₃;

n es un número entero de 0 a 6; preferentemente n es 0 o 1;

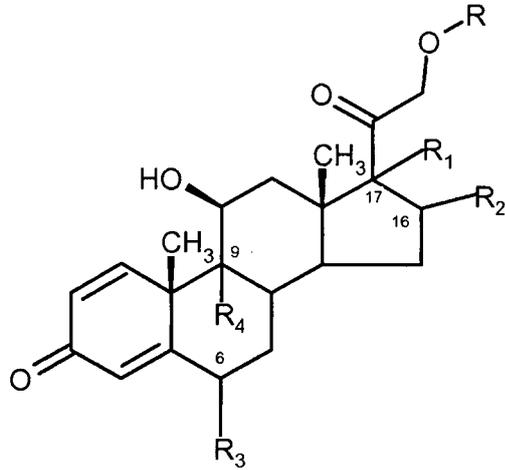
25 o es un número entero de 1 a 6; preferentemente o es un número entero de 2 a 4, más preferentemente o es 1;

p es un número entero de 1 a 6; preferentemente p es un número entero de 1 a 4; más preferentemente p es 1 o 2;

q es un número entero de 0 a 6; preferentemente q es de 0 a 4, más preferentemente es 0 o 1;

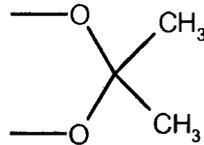
X es O, S o NR₁₀ en el que R₁₀ es H o un alquilo C₁-C₄; preferentemente X es O.

En otro aspecto de la presente invención, hay proporcionado un compuesto de fórmula (I)



5 en la que

R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)

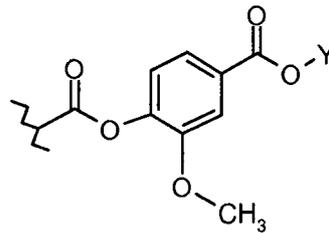


(II)

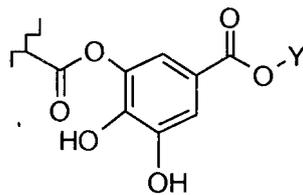
R₄ es F y R₃ es un átomo de hidrógeno;

10 R₁, R₂ y R₄ están unidos a átomos de carbono en 17, 16 y 9 de la estructura esteroídica en posición α;

R es:



(III)



(IV)

15

en las que

Y se selecciona de entre:

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
- 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$
- 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$
- 5 4) $-[(CH_2)_o-(X)]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

en las que

R_5 es un alqueno C_1-C_{10} lineal o ramificado; preferentemente R_5 es un alqueno C_1-C_6 lineal; R_6 es un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferentemente R_6 es $-CH_3$;

10 R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; preferentemente R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o CH_3 ;

R_9 es H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferentemente R_9 es H o $-CH_3$; n es un número entero de 0 a 6; preferentemente n es 0 o 1;

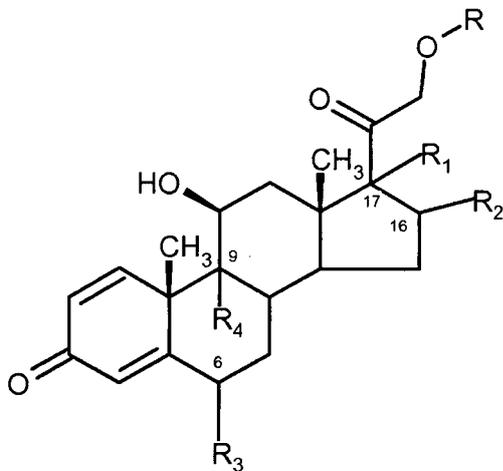
o es un número entero de 1 a 6; preferentemente o es un número entero de 2 a 4, más preferentemente o es 2;

p es un número entero de 1 a 6; preferentemente p es un número entero de 1 a 4; más preferentemente p es 1 o 2;

15 q es un número entero de 0 a 6; preferentemente q es de 0 a 4, más preferentemente es 0 o 1;

X es O, S o NR_{10} en el que R_{10} es H o un alquilo C_1-C_4 ; preferentemente X es O.

En otro aspecto de la presente invención, hay proporcionado un compuesto de fórmula (I)

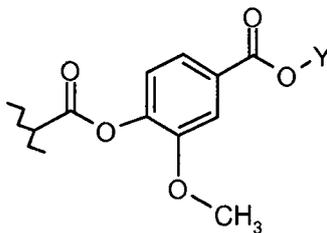


en la que

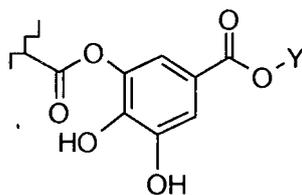
20 R_1 es OH, R_2 es CH_3 , R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 es F;

R_1 y R_4 están unidos a los átomos de carbono 17 y 9 de la estructura esteroídica en posición α , R_2 está unido al átomo de carbono 16 de la estructura esteroídica en la posición β ;

R es:



(III)



(IV)

en las que

5 Y se selecciona de entre:

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
- 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$
- 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$
- 4) $-[(CH_2)_o-(X)]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

10 en las que

R_5 es un alquileo C_1-C_{10} lineal o ramificado; preferentemente R_5 es un alquileo C_1-C_6 lineal; R_6 es H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferentemente R_6 es H o $-CH_3$;

R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; preferentemente R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o CH_3 ;

15 R_9 es H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferentemente R_9 es H o $-CH_3$; n es un número entero de 0 a 6; preferentemente n es 0 o 1;

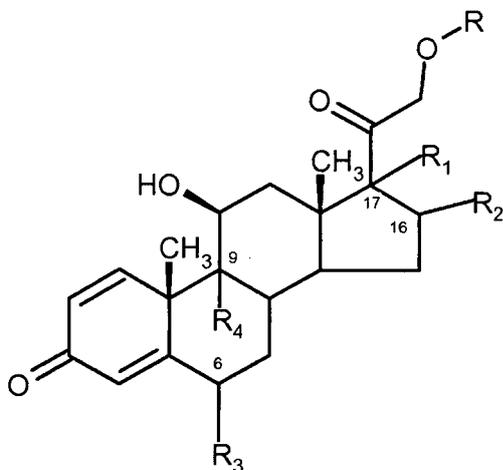
o es un número entero de 1 a 6; preferentemente o es un número entero de 2 a 4, más preferentemente o es 2;

p es un número entero de 1 a 6; preferentemente p es un número entero de 1 a 4; más preferentemente p es 1 o 2;

q es un número entero de 0 a 6; preferentemente q es de 0 a 4, más preferentemente es 0 o 1;

20 X es O, S o NR_{10} en el que R_{10} es H o un alquilo C_1-C_4 ; preferentemente X es O.

En otro aspecto de la presente invención, hay proporcionado un compuesto de fórmula (I)

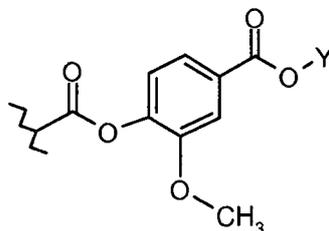


en la que

R_1 es OH, R_2 es CH_3 , R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 es Cl;

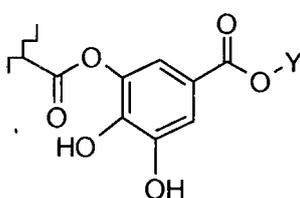
R₁ y R₄ están unidos a los átomos de carbono 17 y 9 de la estructura esteroídica en posición α, R₂ está unido al átomo de carbono 16 de la estructura esteroídica en la posición β;

R es:



(III)

5



(IV)

en las que

Y se selecciona de entre:

- 10
- 1) -R₅-CH(ONO₂)R₆
 - 2) -R₅-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉
 - 3) -[(CH₂)_o-X]_p-(CH₂)_q-CH(ONO₂)R₉
 - 4) -[(CH₂)_o-(X)]_p-(CH₂)_q-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉

en las que

- 15 R₅ es un alquileo C₁-C₆ lineal o ramificado; preferentemente R₅ es un alquileo C₁-C₆ lineal;

R₆ es H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferentemente R₆ es H o -CH₃;

R₇ y R₈ en cada aparición son independientemente H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; preferentemente R₇ y R₈ en cada aparición son independientemente H o CH₃;

R₉ es H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferentemente R₉ es H o -CH₃;

- 20 n es un número entero de 0 a 6; preferentemente n es 0 o 1;

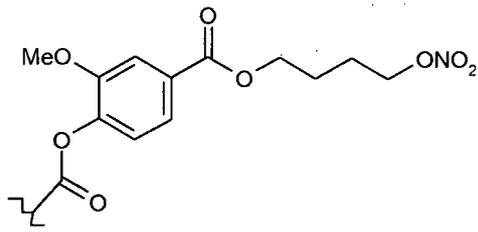
o es un número entero de 1 a 6; preferentemente o es un número entero de 2 a 4, más preferentemente o es 2;

p es un número entero de 1 a 6; preferentemente p es un número entero de 1 a 4; más preferentemente p es 1 o 2;

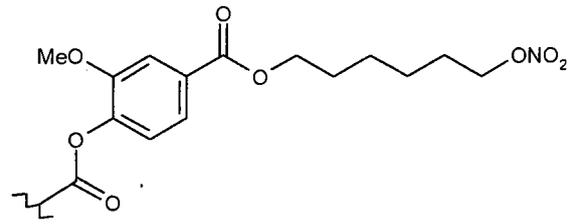
q es un número entero de 0 a 6; preferentemente q es de 0 a 4, más preferentemente es 0 o 1;

X es O, S o NR₁₀ en el que R₁₀ es H o un alquilo C₁-C₄; preferentemente X es O.

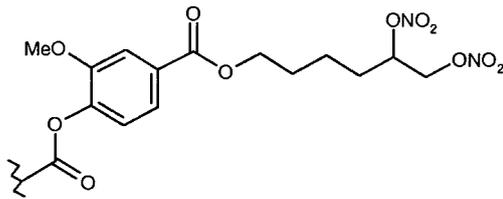
- 25 R preferidos son:



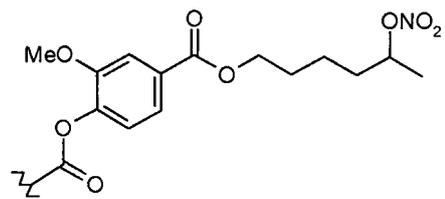
(IIIa)



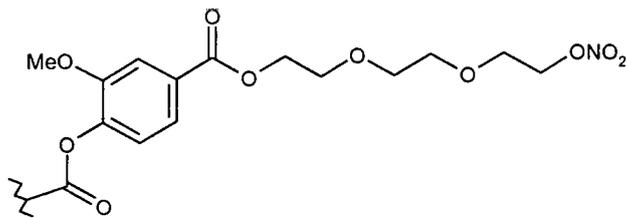
(IIIb)



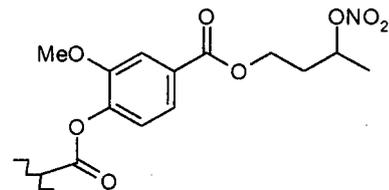
(IIIc)



(IIIId)

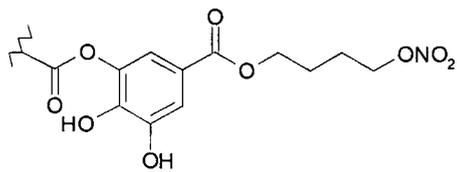


(IIIe)

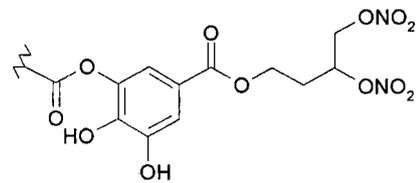


(IIIIf)

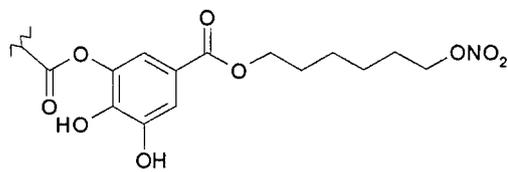
5



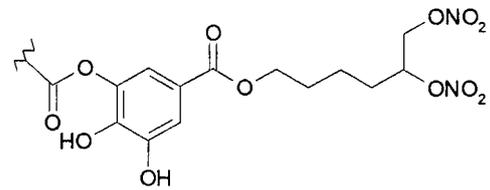
(IVa)



(IVb)



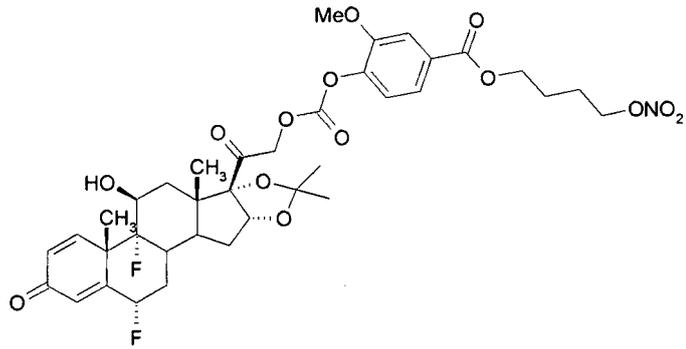
(IVc)



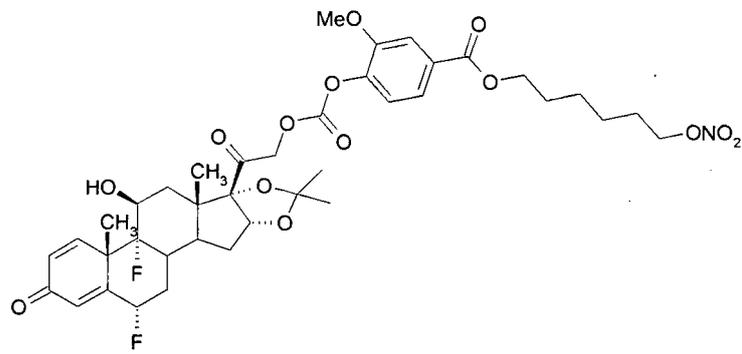
(IVd)

10

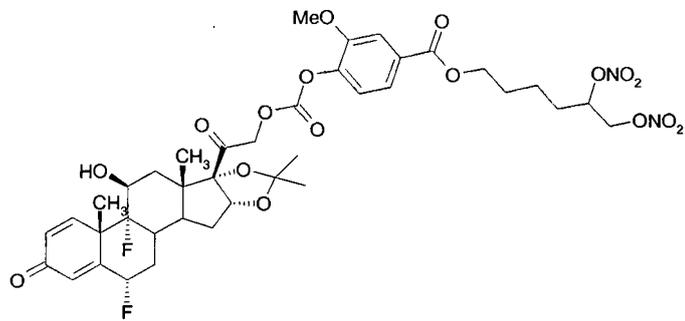
En otro aspecto de la invención, hay proporcionado un compuesto seleccionado del siguiente grupo:



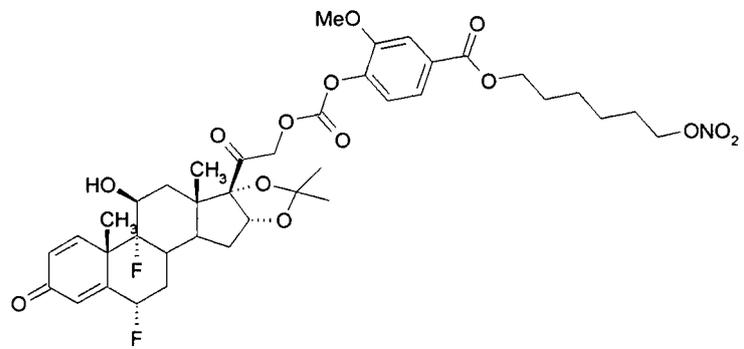
(1)



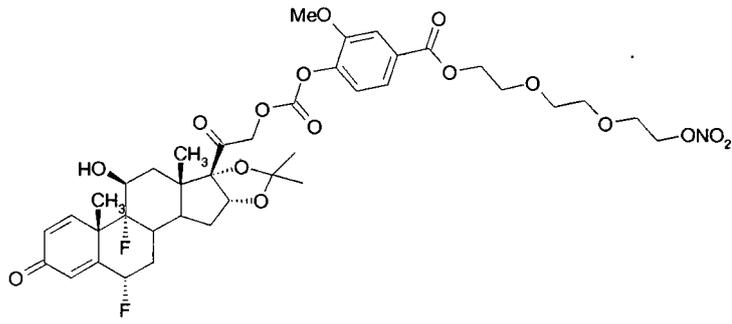
(2)



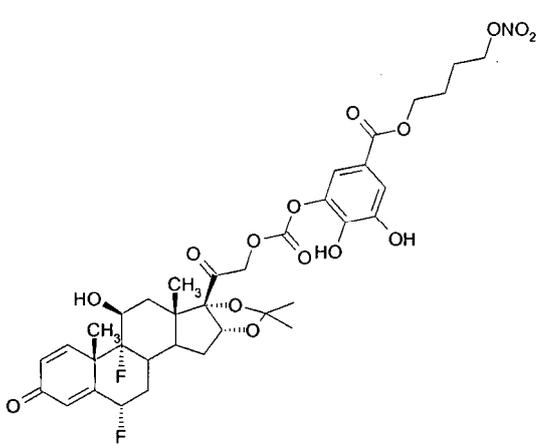
(3)



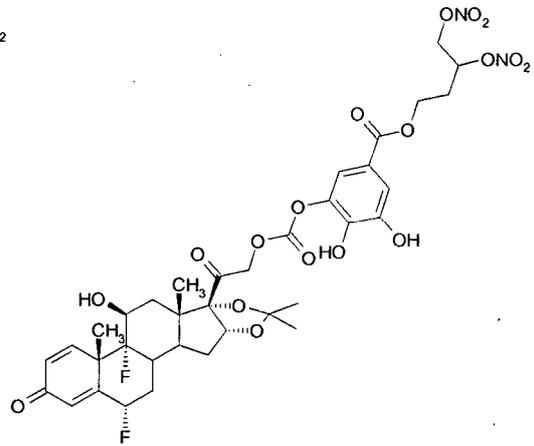
(4)



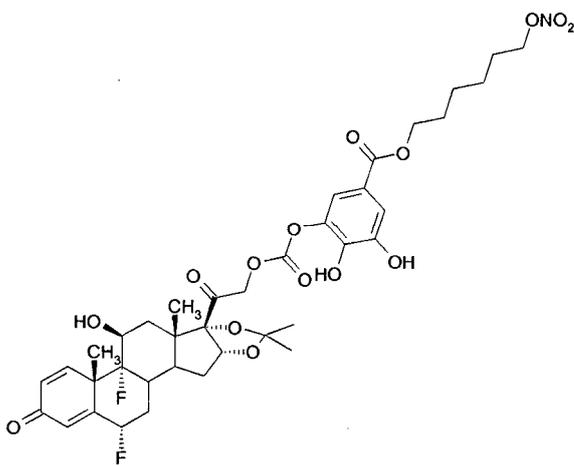
(5)



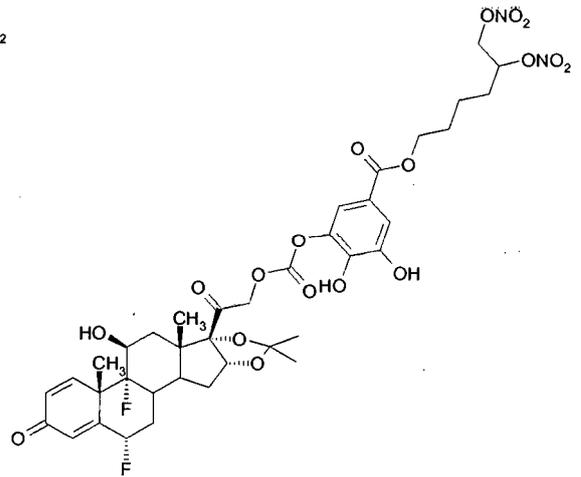
(6)



(7)

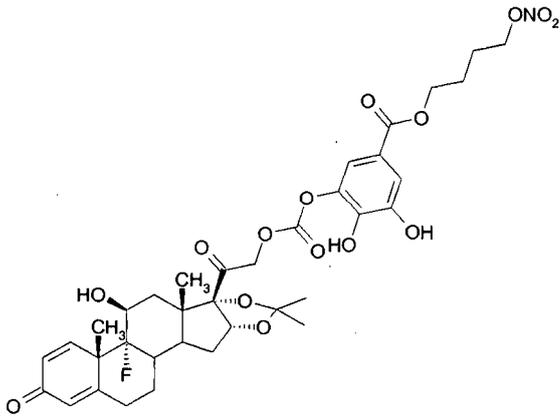


(8)

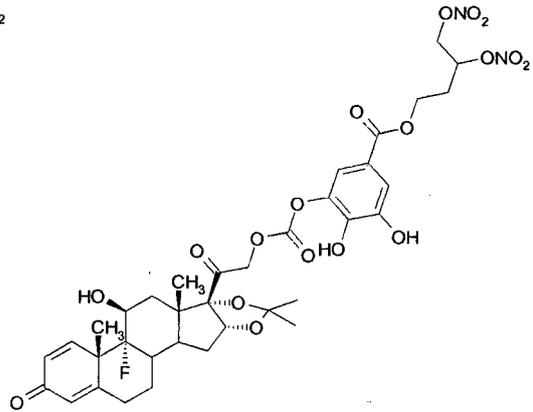


(9)

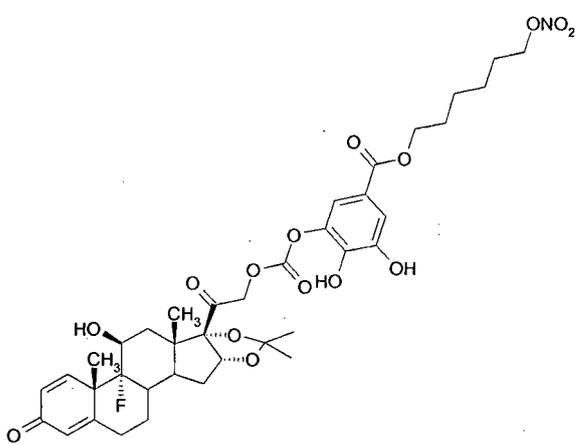
5



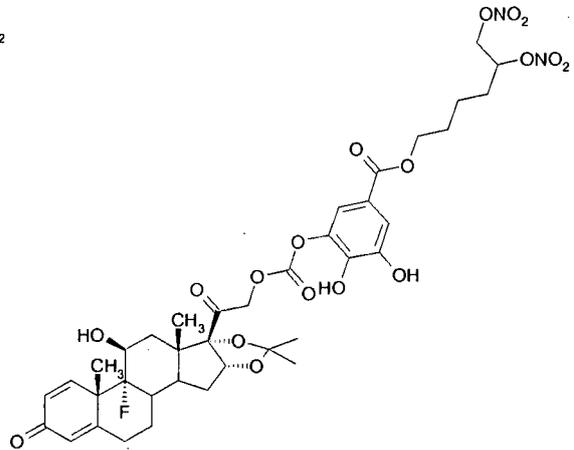
(10)



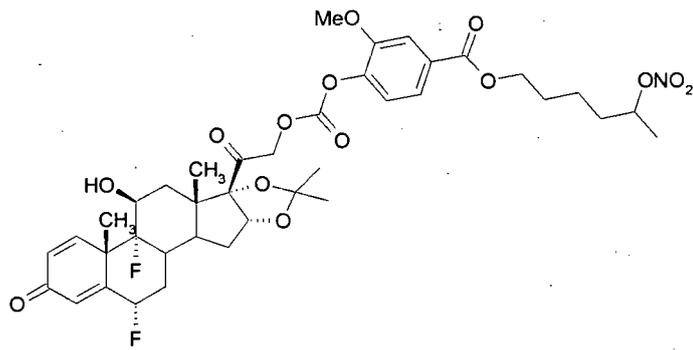
(11)



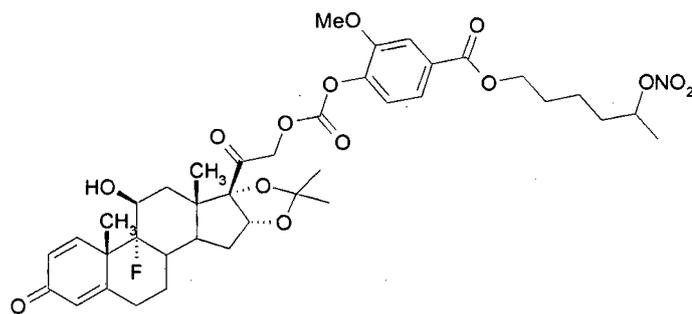
(12)



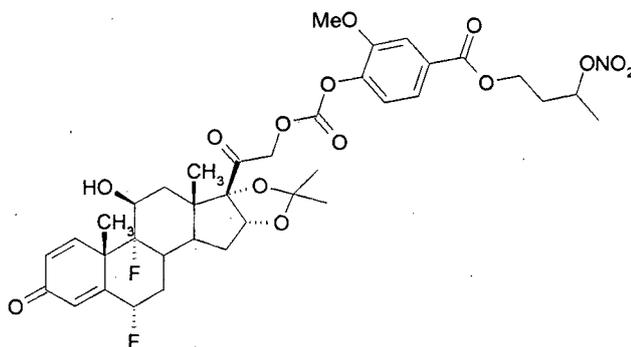
(13)



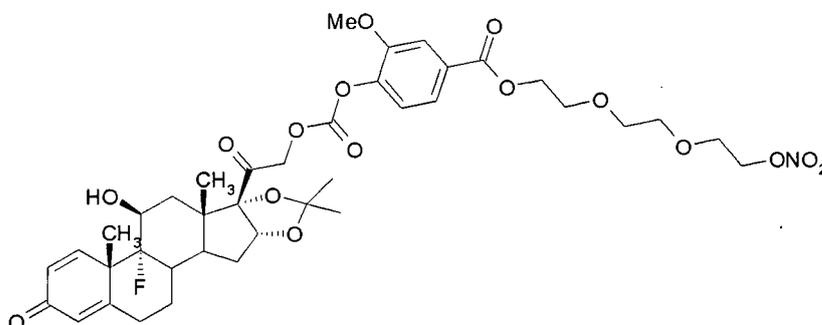
(14)



(15)



(16)



5

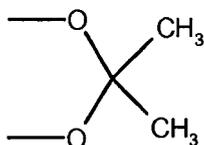
(17)

En otro aspecto de la presente invención, hay proporcionado un compuesto de fórmula (I) para tratar enfermedades inflamatorias.

10

En otro aspecto de la invención, hay proporcionado un compuesto de fórmula (I) para tratar enfermedades oculares, en particular edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad y otras enfermedades de la retina y la mácula lútea. Un compuesto preferido es el compuesto de fórmula (1) comunicado anteriormente.

En otro aspecto de la invención, hay proporcionado un compuesto de fórmula (I) incluyendo los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)

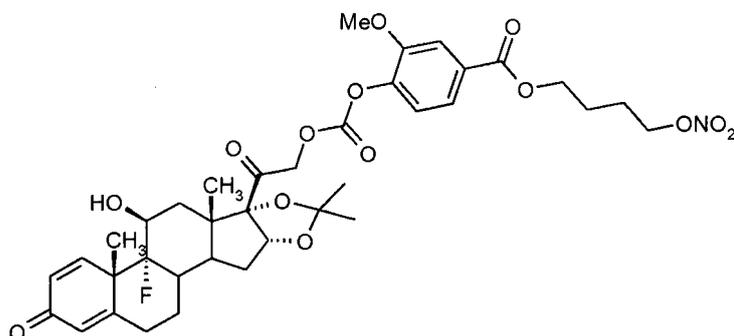


15

(II)

20

R₄ es F y R₃ es un átomo de hidrógeno y R es el grupo de fórmula (III) en el que Y es -R₅-CH(ONO₂)R₆ y R₆ es H, para el uso en la prevención o en los tratamientos de edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular asociada a la edad y otras enfermedades de retina y la mácula lútea, en particular edema macular diabético. Un compuesto preferido para este uso, conocido por tratamiento de afecciones dérmicas a partir del documento WO- 07/025632, es el compuesto de fórmula (18)



(18)

5 En otro aspecto mas de la invención, hay proporcionada una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o estereoisómero del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para administración intravítrea o periorbital.

El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto al/a los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en un gran grado de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

10 En otro aspecto mas de la invención, hay proporcionada una composición farmacéutica en la que el compuesto de la invención se administra en forma de una suspensión o emulsión en un vehículo oftálmicamente aceptable.

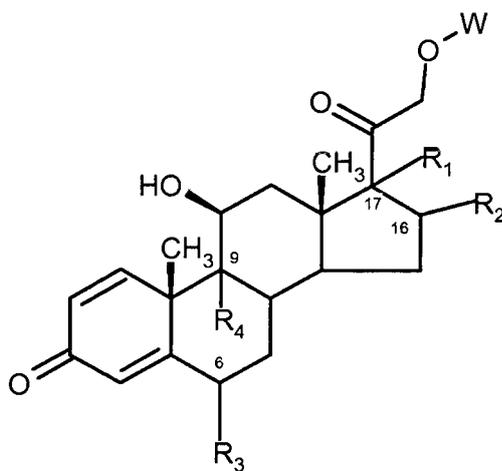
Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención distintos.

15 La utilidad de los compuestos de la invención como agentes médicos para el tratamiento o prevención de edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular asociada a la edad y otras enfermedades de retina y mácula lútea se demuestra por la actividad de los compuestos en ensayos convencionales.

Procedimiento de síntesis

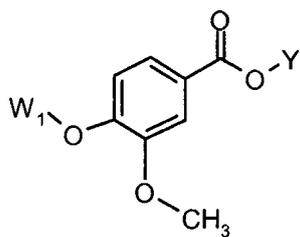
1) El compuesto de fórmula general (I) en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente, el radical R es según se define en fórmulas III y IV en las que Y es según se define anteriormente, se puede obtener:

20 1.1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V),

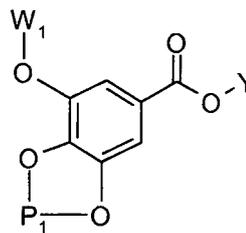


(V)

en la que R₂, R₃, R₄ son como se han definido anteriormente, W es H o C(O)-Cl con un compuesto de fórmula (VII) o (VIII)



(VII)



(VIII)

en las que Y es según se define anteriormente y

W_1 es H cuando W es $-C(O)-Cl$ o

- 5 W_1 es $-C(O)-Cl$ o $-CO-O-R_a$ cuando W es H, en los que R_a es pentafluorofenilo o 4-nitrofenilo, P_1 es un grupo protector de diol tal como acetal, tal como p-metoxibencilideno, butilideno y aquellos descritos en T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2ª edición.

1.1.a) la reacción de un compuesto de fórmula (V) en la que W es H con un compuesto de fórmula (VII) o (VIII) en la que W_1 es $-C(O)-Cl$,

- 10 o la reacción de un compuesto de fórmula (V) en la que W es $-C(O)-Cl$ con un compuesto de fórmula (VII) u (VIII) en la que W_1 es H, se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica tal como N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, piridina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como N, N'-dimetilformamida, tetrahydrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura desde $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se completa dentro de un intervalo temporal de 30 minutos a 36 horas.

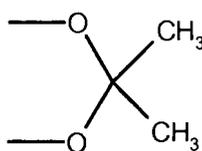
- 15 **1.1.b)** la reacción de un compuesto de fórmula (V) en la que W es H con un compuesto de fórmula (VII) o (VIII) en las que W_1 es $-C(O)-O-R_a$, en el que R_a es según se define anteriormente, se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador, tal como DMAP o en presencia de DMAP y un ácido de Lewis tal como $Sc(OTf)_3$ o $Bi(OTf)_3$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como N, N'-dimetilformamida, tetrahydrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura desde $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se completa dentro de un intervalo temporal de 30 minutos a 36 horas;

1.2) desproteger opcionalmente los compuestos obtenidos en la etapa 1.1.a) o 1.1.b) de acuerdo con los procedimientos descritos en T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2ª edición. El ácido clorhídrico en tetrahydrofurano es el procedimiento preferido para eliminar grupo protector acetal.

Preparación del compuesto de fórmula (V)

- 25 **2)** Los compuestos de fórmula (V) en la que:

- W es H y R_1 es OH, R_2 es CH_3 , R_3 es un átomo de hidrógeno, R_4 es F o Cl;
- o W es H, R_3 es un átomo de hidrógeno o F, R_4 es F y
- R_1 y R_2 tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)
-



(II)

30

están comercialmente disponibles.

- 35 **2.1)** Los compuestos de fórmula (V) en la que W es $-C(O)-Cl$ o $-COO-R_a$ y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente se pueden obtener a partir de los compuestos comercialmente disponibles de fórmula (V) en los que W es H usando procedimientos conocidos en la bibliografía.

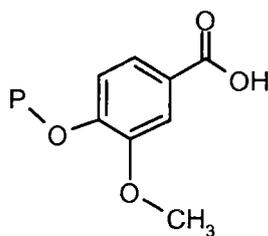
Preparación de los compuestos de fórmula (VII) o (VIII)

3) Los compuestos de fórmula (VII) o (VIII) en las que W_1 es H, P_1 es según se define anteriormente e Y es:

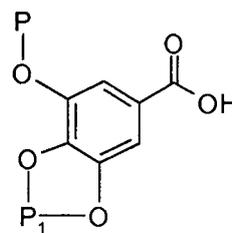
- $R_5\text{-CH(ONO}_2\text{)R}_6$
- $[(\text{CH}_2)_o\text{-X}]_p\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-CH(ONO}_2\text{)R}_9$

en los que R_5 , R_6 , R_9 , o, p y q son según se definen anteriormente se pueden preparar como sigue:

5 **3.1.a)** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) o (X),



(IX)



(X)

en las que P es un grupo protector hidroxilo tal como éteres de sililo, tales como trimetilsililo, terc-butil-dimetilsililo o tritilo y aquellos descritos en T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980 2ª edición, P_1 es como se comunica anteriormente,

10

con un compuesto de fórmula (XI) o (XII)



o



15 en las que R_5 , R_6 , R_9 , o, p y q son según se definen anteriormente y Q es ONO_2 o Q_1 en el que Q_1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesilo o un grupo tosilo,

en presencia de un agente condensante tal como diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDAC), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo DMAP.

20 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte puro tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahydrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura desde $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se completa dentro de un intervalo temporal de 30 minutos a 36 horas;

3.1.b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) o (X) como se comunican anteriormente

con un compuesto de fórmula (XIII) o (XIV)



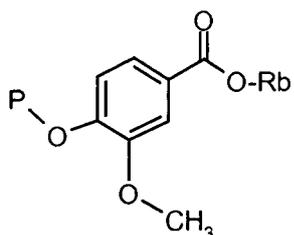
o



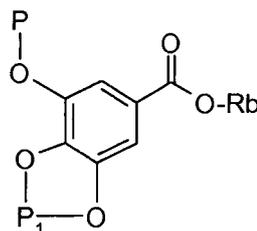
en las que R_5 , R_6 , R_9 , o, p, q y Q son según se definen anteriormente y W_3 es Cl, Br, I,

30 en presencia de una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina, diisopropilamina o una base inorgánica tal como carbonato de metal alcalinotérreo o hidróxido, carbonato de potasio, carbonato de cesio, en un disolvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahydrofurano, acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura desde $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente desde $5\text{ }^\circ\text{C}$ hasta $25\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se completa en un intervalo temporal de 1 a 8 horas. Cuando W_3 se elige entre cloro o bromo la reacción se lleva a cabo en presencia de sales de yodo tales como KI.

35 **3.1.c)** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (Xa)



(IXa)

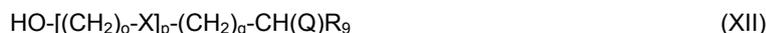


(Xa)

en las que P y P₁ son según se definen anteriormente y R_b es pentafluorofenilo, 4-nitrofenilo, o -(N-succimidilo), con un compuesto de fórmula (XI) o (XII)



o

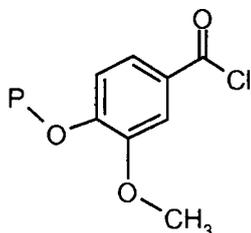


en las que R₅, R₆, R₉, o, p, q y Q son según se definen anteriormente,

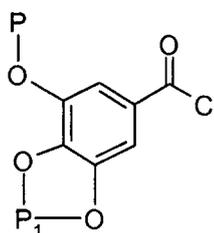
10 en presencia de un catalizador, tal como DMAP o en presencia de DMAP y un ácido de Lewis tal como Sc(OTf)₃ o Bi(OTf)₃.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como N, N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura desde -20 °C y 40 °C. La reacción se completa dentro de un intervalo temporal de 30 minutos a 36 horas;

3.1.d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXb) o (Xb)



(IXb)



(Xb)

con un compuesto de fórmula (XI) o (XII)



o



en las que R₅, R₆, R₉, o, p, q y Q son según se definen anteriormente,

25 en presencia de una base orgánica tal como N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, piridina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura desde 20°C y 40 °C. La reacción se completa dentro de un intervalo temporal de 30 minutos a 36 horas;

30 **3.2)** haciendo reaccionar el compuesto obtenido en las etapas 3.1.a)- **3.1.d)** en las que Q es Q₁, con una fuente de nitrato tal como nitrato de plata, nitrato de litio, nitrato de sodio, nitrato de magnesio, nitrato de calcio, nitrato de hierro, nitrato de cinc o nitrato de tetraalquilamonio (en el que alquilo es alquilo C₁-C₁₀) en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, metiletilcetona, acetato de etilo, DMF, se lleva a cabo la reacción, en la oscuridad, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Alternativamente la reacción con AgNO₃ puede llevarse a cabo en radiación de microondas en disolventes tales como acetonitrilo o THF a temperaturas en el intervalo entre aproximadamente 100-180°C para el tiempo que varía entre aproximadamente 1-60 minutos. La fuente de nitrato preferida es nitrato de plata y

3.3) opcionalmente retirar el grupo protector hidroxilo P de acuerdo con los procedimientos descritos en T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2ª edición. El ion fluoruro es el procedimiento preferido para eliminar el grupo de éter de sililo.

4) Los compuestos de fórmula (VII) o (VIII) en los que W_1 es H, P_1 es según se define anteriormente e

5 Y es

- $R_5\text{-CH(ONO}_2\text{)-(CR}_7\text{R}_8\text{)}_n\text{-CH(ONO}_2\text{)R}_9$
- $[(\text{CH}_2)_o\text{-X}]_p\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-CH(ONO}_2\text{)-(CR}_7\text{R}_8\text{)}_n\text{-CH(ONO}_2\text{)R}_9$

en los que R_5 , R_9 , R_7 , R_8 , o , p y q son según se definen anteriormente y n es 0

se pueden preparar como sigue:

10 **4.1.a)** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) o (X) como se comunica anteriormente, con un compuesto de fórmula (XV) o (XVI)



en las que R_5 , o , p , q , X y R_9 son según se definen anteriormente,

15 de acuerdo con el procedimiento descrito en 3.1.a);

4.1.b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) o (X) como se comunica anteriormente, con un compuesto de fórmula (XVII) o (XVIII)



20 en las que R_5 , o , p , q , X y R_9 son según se definen anteriormente y W_3 es Cl, Br, I,

de acuerdo con el procedimiento descrito en 3.1.b)

4.1.c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (Xa) como se comunica anteriormente, con un compuesto de fórmula (XV) o (XVI)



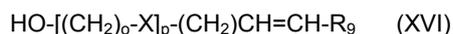
25 $\text{HO-}[(\text{CH}_2)_o\text{-X}]_p\text{-(CH}_2\text{)CH=CH-R}_9 \quad (\text{XVI})$

en las que R_5 , o , p , q , X y R_9 son según se definen anteriormente,

de acuerdo con el procedimiento descrito en 3.1.c)

4.1.d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXb) o (Xb) como se comunica anteriormente, con un compuesto de fórmula (XV) o (XVI)

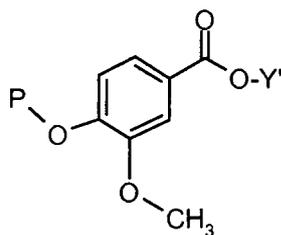
30 $\text{HO-R}_5\text{-CH=CH-R}_9 \quad (\text{XV})$



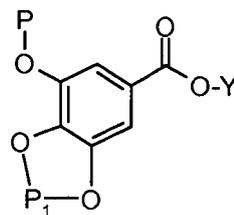
en las que R_5 , o , p , q , X y R_9 son según se definen anteriormente,

de acuerdo con el procedimiento descrito en 3.1.d)

4.2.a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIIA) o (VIIIA)



(VIIA)



(VIII A),

en las que P y P₁ son según se definen anteriormente

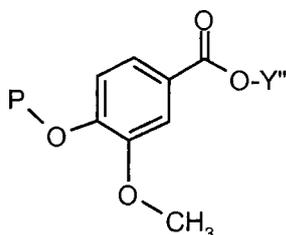
e Y' es:

- 5
- R₅-CH=CH-R₉
 - [(CH₂)_o-X]_p-(CH₂)_qCH=CH-R₉

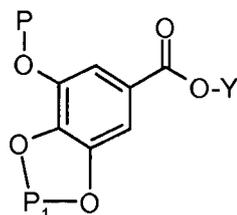
en los que R₅, o, p, q y R₉ son según se definen anteriormente,

10 con una fuente de nitrato tal como nitrato de plata, en presencia de yodo en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, metiletilcetona, acetato de etilo, DMF, la reacción se lleva a cabo, en la oscuridad, a una temperatura desde -20°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Alternativamente la reacción puede llevarse a cabo en radiación de microondas en disolventes tales como acetonitrilo o THF a temperaturas en el intervalo entre aproximadamente 100-180°C durante tiempo que varía aproximadamente 1-60 minutos. Alternativamente

4.2.b) por dihidroxilación del doble enlace del compuesto de fórmula (VIIA) o (VIII A) definido anteriormente para obtener un compuesto (VIIB) o (VIII B)



(VIIB)



(VIII B)

en los que P y P₁ son según se definen anteriormente e Y'' es:

- 15
- R₅-CH(OH)-CH(OH)-R₉
 - [(CH₂)_o-X]_p-(CH₂)_q-CH(OH)-CH(OH)-R₉

20 en los que R₅, o, p, q y R₉ son según se definen anteriormente,

con un reactivo para dihidroxilación asimétrica de Sharpless tal como ADMix alfa o ADMix beta en una mezcla de agua/terc-butanol, a una temperatura desde -20 °C y 30 °C, preferentemente desde -5 °C a 5 °C. La reacción se completa dentro de un intervalo temporal de 1 a 24 horas.

25 **4.3)** haciendo reaccionar el compuesto obtenido en las etapas **4.2.b)** con ácido nítrico y anhídrido acético en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, en un intervalo de temperatura desde -50 °C hasta 0 °C de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la bibliografía.

4.4) opcionalmente desprotegiendo los compuestos obtenidos en la etapa 4.2.a) o 4.3) de acuerdo con los procedimientos descritos en T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2ª edición. El ion fluoruro es el procedimiento preferido para retirar el grupo protector éter de sililo.

30 **5)** Los compuestos de fórmula (VII) o (VIII) en las que W₁ es H, P₁ es según se define anteriormente e Y es

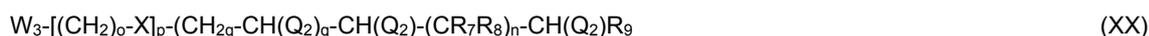
- R₅-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉
- [(CH₂)_o-X]_p-(CH₂)_q-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉

en los que R₅, R₉, R₇, R₈, o, p y q son según se definen anteriormente y n es un número entero de 1 a 6 se pueden preparar como sigue:

5.1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) o (X) como se comunica anteriormente con un compuesto de fórmula (XIX) o (XX)



o



en las que R₅, R₉, R₇, R₈, n, o, p y q son según se definen anteriormente, Q₂ es ONO₂ o OH y W₃ es Cl, Br, I, de acuerdo con el procedimiento descrito en 3.1.b);

10 **5.2)** haciendo reaccionar el compuesto obtenido en las etapas **5.1)** en el que Q es OH, con una fuente de nitrato de acuerdo con el procedimiento descrito en 4.3);

5.3) retirando opcionalmente el grupo protector hidroxilo P de acuerdo con el procedimiento descrito en 3.3);

15 **Preparación de compuestos (IX), (IXa), (IXb), (X), (Xa) y (Xb)** 5) Los compuestos de fórmula (IX), (IXa), (IXb), (X), (Xa) y (Xb) en los que P, P₁ y R_b son como se describe anteriormente, se pueden preparar a partir de ácido vainílico o ácido gálico, que están comercialmente disponibles, de acuerdo con el procedimiento conocido en la bibliografía.

Preparación de compuestos (XI)-(XX)

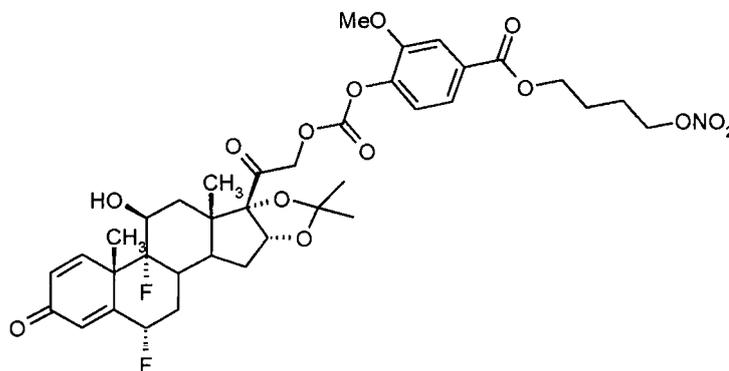
6.1) Los compuestos de fórmulas (XI)-(XIV) en la que R₅, R₆, R₉, o, p, q y W₃ son según se definen anteriormente y Q es Q₁ en el que Q₁ es según se define anteriormente, están comercialmente disponibles o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía.

20 **6.2)** Los compuestos de fórmulas (XI)-(XIV) en la que R₅, R₆, R₉, o, p, q y W₃ son según se definen anteriormente y Q es ONO₂ se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes en los que Q es Q₁ por reacción con una fuente de nitratos según se describe anteriormente.

25 **6.3)** Los compuestos de fórmulas (XV)-(XX) en las que W₃, R₅, R₉, R₇, R₈, n, o, p y q son según se definen anteriormente, están comercialmente disponibles o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía.

Ejemplo 1-(Compuesto (1))

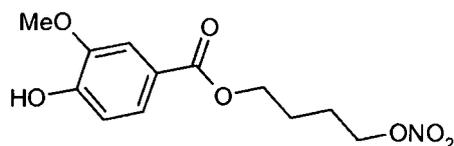
Síntesis de 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-16,17-(1-metil- etilidenobis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 4-(nitrooxi)butilo



30

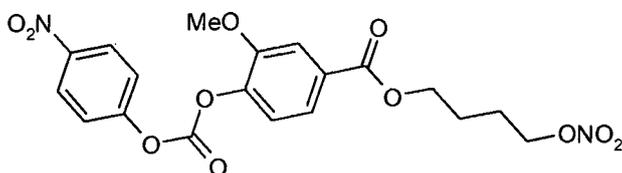
(1)

A) 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de 4-(nitrooxi)butilo



A una solución de ácido vainílico (5,0 g, 29,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió carbonato de cesio (9,68 g, 29,73 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a una solución al 20 % de 1-bromo-4-(nitrooxi)butano en diclorometano (29,45 g). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 69 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaH₂PO₄ al 5 % y se extrajo con éter dietílico (3 x 70 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (70 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna en cartucho FLASH 65+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 95/5 (500 ml), a n-hexano/acetato de etilo 1/1 durante 4000 ml, n-hexano/acetato de etilo 1/1 (500 ml)). Se obtuvo el producto (5,88 g).

10 B) 4-(nitrooxi)butil-3-metoxi-4-((4-nitrofenoxi)carboniloxi)benzoato.



A una solución de compuesto A (2,94 g, 10,30 mmol) en diclorometano (50 ml), enfriada a 0 °C, se añadieron piridina A (1,01 ml, 10,30 mmol) y cloroformato de p-nitrofenilo (2,07 ml, 10,30 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se lavó con HCl acuoso 1 M (2 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna en cartucho FLASH 65+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 93/7 (500 ml), a n-hexano/acetato de etilo 1/1 durante 4000 ml, n-hexano/acetato de etilo 1/1 (500 ml)). Se obtuvo el producto (3,50 g).

C)

20 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-16,17-(1-metiletilidenobis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 4-(nitrooxi)butilo

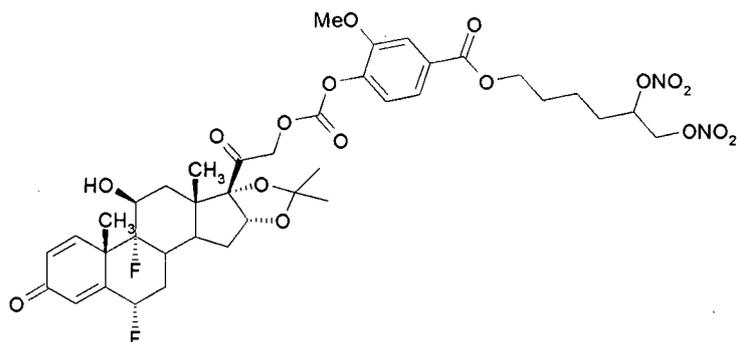
A una solución de compuesto B (1,00 g, 2,28 mmol) en cloroformo (30 ml), se añadieron triflato de escandio (0,10 g, 0,22 mmol) y DMAP (0,54 g, 4,56 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió acetónido de fluocinolona (0,99 g, 2,28 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 28 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con NaH₂PO₄ al 5 % y después se saturó con carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 3/7 durante 2000 ml, n-hexano/acetato de etilo 3/7 (600 ml)). Se obtuvo el producto (0,29 g).

El producto se cristalizó por n-hexano/acetato de etilo. P.f. = 199-200 °C

30 RMN de ¹H: (DMSO), δ: 7,65 (2H, d); 7,38 (1H, d); 7,27 (1H, d); 5,60 (1H, dm); 5,50 (1H, s); 5,35 (2H, m); 4,60 (2H, t); 4,35 (2H, t); 4,20 (1H, m); 3,89 (3H, s); 2,75-2,50 (2H, m); 2,25 (1H, m); 2,00 (2H, m); 1,90-1,30 (13H, m); 1,15 (3H, s); 0,83 (3H, s).

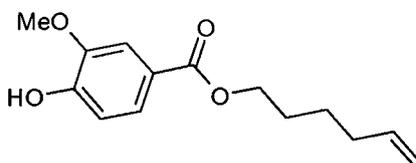
Ejemplo 2-(Compuesto (3))

35 Síntesis de 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metil-etilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 5,6-bis(nitrooxi)hexilo



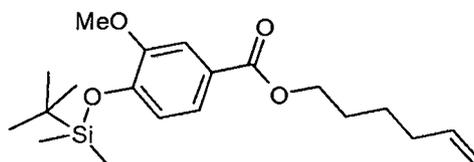
(3)

D) 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de hex-5-enilo



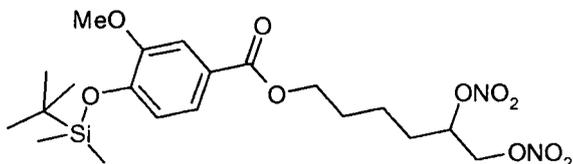
5 A una solución de ácido vainílico (0,6 g, 3,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml), se añadieron diisopropilamina (0,93 ml, 5,35 mmol) y 6- bromohex-1-eno (0,71 ml, 5,35 mmol). Se agitó la reacción a 50 °C durante 8 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 95/5 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 7/3 durante 2000 ml, n-hexano/acetato de etilo 3/7 (400 ml)). Se obtuvo el producto (0,59 g).

10 E) 4-(terc-butildimetilsililo)-3-metoxibenzoato de hex-5-enilo



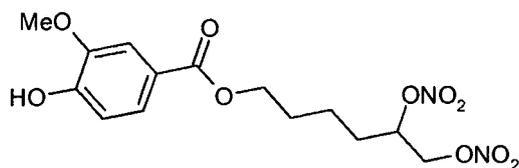
15 A una solución de compuesto D (1,16 g, 4,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadieron imidazol (1,18 g, 17,40 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (1,31 g, 8,7 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en solución en agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 95/5. Se obtuvo el producto (1,56 g).

F) 5,6-bis(nitroxi)hexil-4-(terc-butildimetilsililo)-3-metoxibenzoato



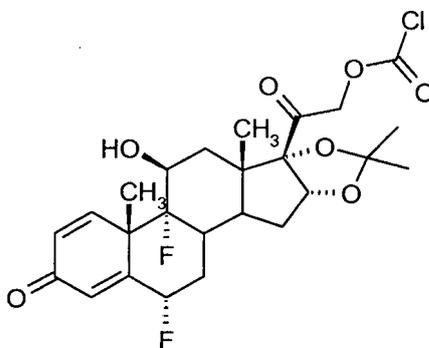
20 A una solución de compuesto E (1,4 g, 3,97 mmol) en acetonitrilo (30 ml), se añadió nitrato de plata (0,8 g, 4,77 mmol). La reacción se enfrió a -15 °C y se añadió yoduro (1,21 g, 4,77 mmol). Se agitó la reacción a -15 °C durante 20 minutos. La temperatura se elevó a 25 °C y se añadió yodo (2,7 g, 15,9 mmol). Se calentó la reacción hasta 100 °C durante 60 minutos usando irradiación de microondas. La solución resultante se enfrió, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (400 ml), a n-hexano/acetato de etilo 7/3 durante 2000 ml, n-hexano/acetato de etilo 7/3 (400 ml)). Se obtuvo el producto (1,19 g).

G) 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de 5,6-bis(nitroxi)hexilo



A una solución de compuesto F (1,19 g, 2,43 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) enfríada -0 °C, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (2,43 ml, 2,43 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaH₂PO₄ al 5 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml).
 5 Las fases orgánicas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 1/1 durante 1000 ml, n-hexano/acetato de etilo 1/1 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 4/6 durante 200 ml, n-hexano/acetato de etilo 4/6 (400 ml)). Se obtuvo el producto (0,9 g).

10 H) Carbonoclorhidrato de 2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo



15 A una solución de acetónido de fluorcinolona (1,2 g, 2,65 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml), enfríada a 0 °C y en N₂, se añadió una solución de tolueno al 20 % de fosgeno (5,58 ml, 10,6 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 12 horas. El exceso de fosgeno se retiró calentando a 40 °C durante 45 minutos. Se evaporó el disolvente al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna.

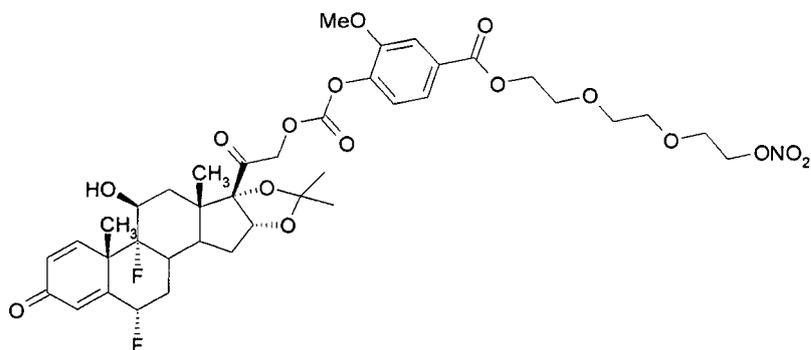
I) 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 5,6-bis(nitrooxi)hexilo

20 A una solución de compuesto H (0,56 g, 1,09 mmol) en diclorometano (24 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de compuesto G (0,45 g, 1,2 mmol) en diclorometano (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 8/2 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 2/8 durante 2400 ml, n-hexano/acetato de etilo 2/8
 25 (400 ml)). Se obtuvo el producto (0,67 g).

RMN de ¹H: (CDCl₃), δ: 7,70 (2H, d); 7,30 (1H, d); 7,07 (1H, d); 6,45 (1H, s); 6,38 (1H, dd); 5,52-5,28 (2H, m); 5,16-4,91 (2H, dd); 5,04 (1H, d); 4,74 (1H, dd); 4,50 (1H, m); 4,43-4,35 (3H, m); 3,95 (3H, s); 2,60-2,10 (4H, m); 1,90-1,47 (16H, m); 1,25 (3H, s); 0,95 (3H, s).

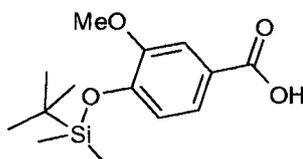
Ejemplo 3-(Compuesto (5))

30 Síntesis de 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 2-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)etoxi)etilo



(5)

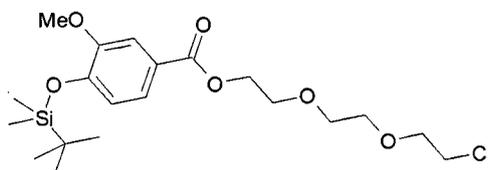
J) Ácido 4-(terc-butildimetilsililo)-3-metoxibenzoico



5 A una solución de ácido vainílico (2,0 g, 11,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadieron imidazol (4,04 g, 59,45 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (4,48 g, 29,72 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se vertió en solución en agua (70 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 70 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-C18 HS, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua 65/35 (600

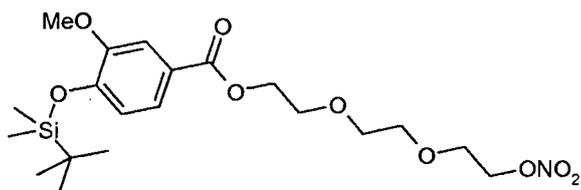
10 ml), a acetonitrilo/agua 80/20 durante 1200 ml). Se obtuvo el producto (0,70 g).

K) 2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etil-4-(terc-butildimetilsililo)-3-metoxibenzoato



15 A una solución de compuesto J (1,25 g, 4,42 mmol) en diclorometano (60 ml), se añadieron 2-(cloroetoxi)-etoxietanol (0,83 g, 5,75 mmol) y DMAP (cantidad de cat.). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió EDAC (1,10 g, 5,75 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna en cartucho FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (40 ml), a n-hexano/acetato de etilo 6/4 durante 2000 ml, n-hexano/acetato de etilo 6/4 (400 ml)). Se obtuvo el producto (1,25 g).

L) 4-(terc-butildimetilsililo)-3-metoxibenzoato de 2-(2-(2-nitrooxietoxi)etoxi)etilo

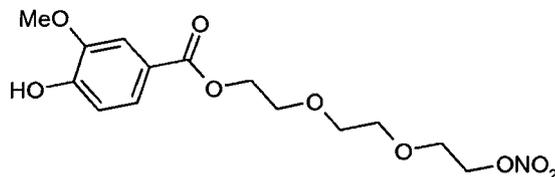


20 A una solución de compuesto K (1,53 g, 3,54 mmol) en acetonitrilo (45 ml), se añadió yoduro de sodio (3,18 g, 21,24 mmol). Se calentó la reacción hasta 120 °C durante 20 minutos usando irradiación de microondas. La solución resultante se enfrió, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución de residuo en acetonitrilo (45 ml), se añadió nitrato de plata (2,04 g, 14,16 mmol). Se calentó la reacción hasta 120 °C durante 5 minutos usando irradiación de microondas. La solución resultante se enfrió, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente:

25

gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (600 ml), a n-hexano/acetato de etilo 6/4 durante 2000 ml, n-hexano/acetato de etilo 6/4 (400 ml)). Se obtuvo el producto (1,37 g).

M) 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de 2-(2-(2-nitrooxietoxi)etoxi)etilo



5 A una solución de compuesto L (1,19 g, 2,43 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada -0 °C, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (2,4 ml, 2,4 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaH₂PO₄ al 5 % (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (600 ml), a n-hexano/acetato de etilo 1/1 durante 2000 ml, n-hexano/acetato de etilo 1/1 (400 ml)). Se obtuvo el producto (0,76 g).

N)

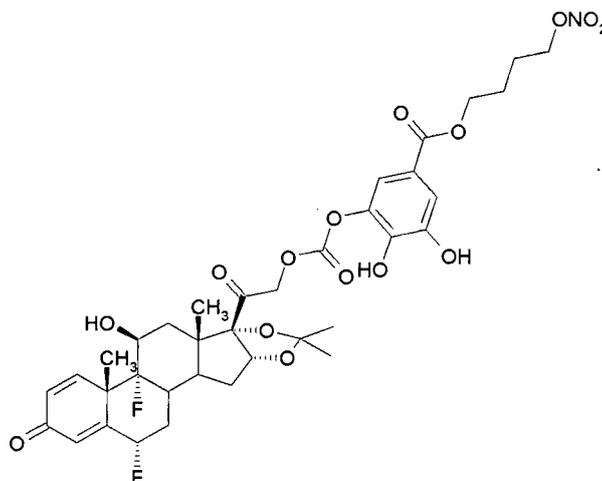
4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 2-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)etoxi)etilo

A una solución de compuesto H (0,508 g, 0,98 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,06 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de compuesto M (0,37 g, 1,08 mmol) en diclorometano (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, columna FLASH 40+M™ KP-Sil, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 8/2 (200 ml), a acetato de etilo al 100 % durante 2400 ml, acetato de etilo al 100 % (400 ml)). Se obtuvo el producto (0,70 g).

RMN de ¹H: (CDCl₃), δ: 7,70 (2H, d); 7,30 (1H, d); 7,07 (1H, d); 6,45 (1H, s); 6,38 (1H, dd); 5,52-5,32 (1H, m); 5,15-4,91 (2H, dd); 5,04 (1H, d); 4,57-4,49 (4H, m); 4,41 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,84 (2H, dd); 3,78 (2H, dd); 3,68 (4H, m); 2,60-2,10 (4H, m); 1,90-1,47 (10H, m); 1,25 (3H, s); 0,95 (3H, s).

25 **Ejemplo 4-(Compuesto (6))**

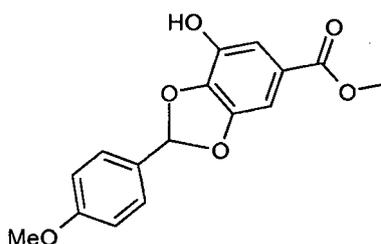
Síntesis de 3-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-4,5-dihidroxibenzoato de 4-(nitrooxi)butilo



30

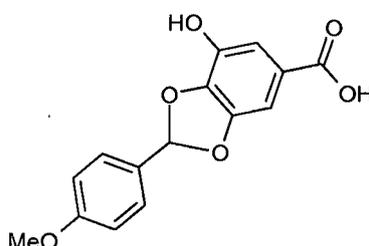
(6)

O) 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



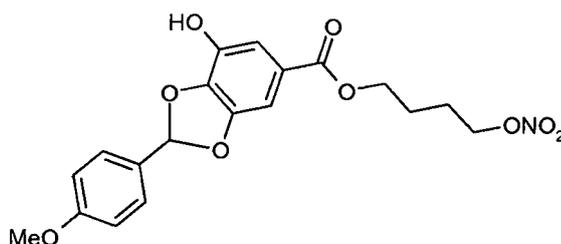
- 5 A una suspensión de galato de metilo (10 g, 54,3 mmol) en tolueno (25 ml), se añadieron ácido p-toluensulfónico (29 mg) y p-anisaldehído dimetilacetal (11,56 ml, 67,88 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 1,5 horas con retirada de agua continua. La mezcla se diluyó con diclorometano (70 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el residuo por n-hexano. Se obtuvo el producto (8,6 g).

P) Ácido 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico



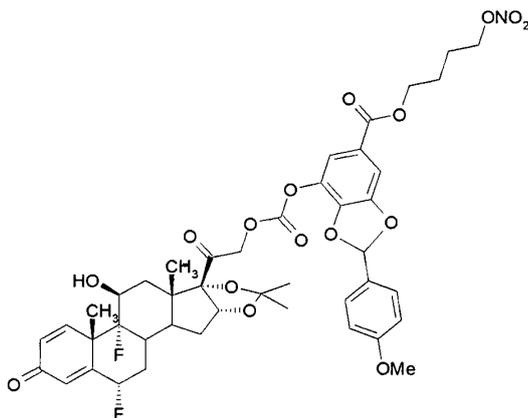
- 10 A una suspensión de compuesto O (8,6 g, 28,41 mmol) en agua/etanol 5/95 (260 ml), se añadió hidróxido de sodio (2,5 ml, 62,5 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 15 horas. El disolvente se evaporó al vacío. Se disolvió el residuo en agua (150 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (5,78 g) se usó en la etapa siguiente sin purificación alguna.

- 15 Q) 4-(nitrooxi)butil-7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato



- 20 A una solución de compuesto P (5,78 g, 20,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió carbonato de cesio (6,52 g, 20,05 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución al 20 % de 1-bromo-4-(nitrooxi)butano en diclorometano (19,85 g). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla se vertió en una solución de NaH₂PO₄ acuosa al 5 % y se extrajo con éter dietílico (2 x 70 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, 100 g de sílice de cartucho SNAP, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 1/1 durante 1200 ml, n-hexano/acetato de etilo 1/1 (400 ml)). Se obtuvo el producto (4,36 g).

- 25 R)
7-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de 4-(nitrooxi)butilo



5 A una solución de compuesto Q (0,519 g, 1,28 mmol) en diclorometano (13 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,179 ml, 1,28 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de compuesto H (0,6 g, 1,16 mmol) en diclorometano (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, 100 g de sílice de cartucho SNAP, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 3/7 durante 1200 ml, n-hexano/acetato de etilo 3/7 (400 ml)). Se obtuvo el producto (0,979 g).

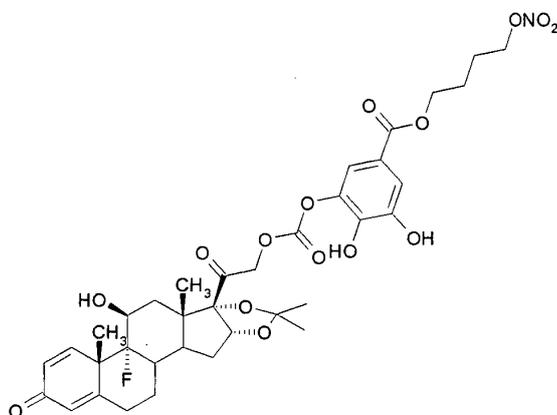
10 3-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-4,5-dihidroxibenzoato de 4-(nitrooxi)butilo

15 A una solución de compuesto R (0,97 g, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (22,4 ml), se añadió HCl acuoso 1 N (22,4 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, 100 g de sílice de cartucho SNAP, eluyente: gradiente acetona/diclorometano 5/95 (200 ml), a acetona/diclorometano 2/8 durante 900 ml, a acetona/diclorometano 3/7 durante 600 ml). Se obtuvo el producto (0,344 g).

RMN de ^1H : (CDCl_3), δ : 7,51 (2H, dd); 7,14 (1H, d); 6,47 (1H, s); 6,40 (1H, dd); 5,52-5,32 (1H, m); 5,24-4,93 (2H, dd); 5,03 (1H, d); 4,53 (2H, t); 4,43-4,33 (3H, m); 2,54-2,17 (4H, m); 2,00-1,65 (8H, m); 1,53 (3H, s); 1,47 (3H, s); 1,25 (3H, s); 0,94 (3H, s).

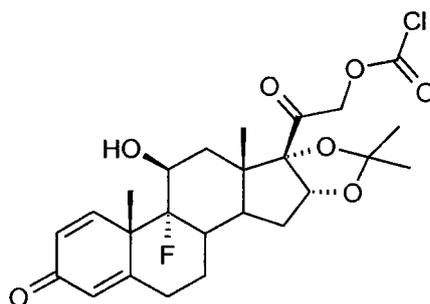
20 Ejemplo 5-(Compuesto (10))

Síntesis de 3-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-4,5-dihidroxibenzoato de 4-(nitrooxi)butilo



25 (10)

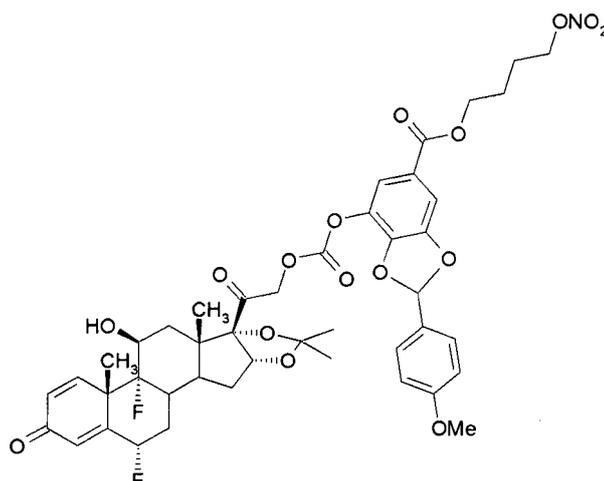
S) Carbonoclorhidrato de 2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo



5 A una solución de acetónido de triamcinolona (3 g, 6,9 mmol) en tetrahidrofurano (33 ml), enfriada a 0 °C y en N₂, se añadió una solución de tolueno al 20 % de fosgeno (21,8 ml, 41,4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 17 horas. El exceso de fosgeno se retiró calentando a 40 °C durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna.

T)

7-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-2-(4-metoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de 4-(nitrooxi)butilo



10

A una solución de compuesto Q (0,583 g, 1,32 mmol) en diclorometano (14 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,231 ml, 1,32 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de compuesto S (0,6 g, 1,2 mmol) en diclorometano (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, 100 g de sílice de cartucho SNAP, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 9/1 (200 ml), a n-hexano/acetato de etilo 3/7 durante 1200 ml, n-hexano/acetato de etilo 3/7 (400 ml)). Se obtuvo el producto (0,819 g).

15

U)

3-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-4,5-dihidroxi benzoato de 4-(nitrooxi)butilo

20

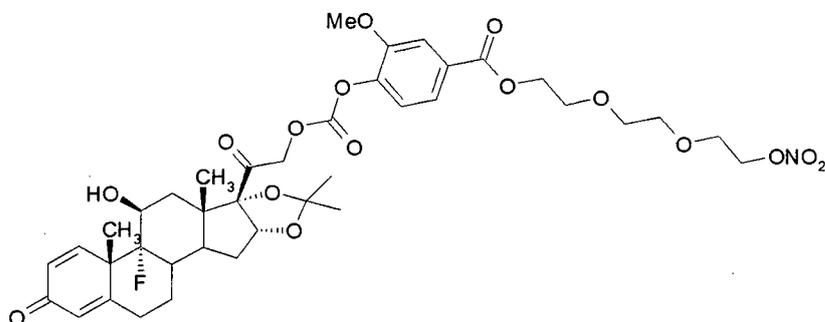
A una solución de compuesto T (0,81 g, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (19,5 ml), se añadió HCl acuoso 1 N (19,5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage System, 100 g de sílice de cartucho SNAP, eluyente: gradiente acetona/diclorometano 5/95 (200 ml), a acetona/diclorometano 3/7 durante 900 ml, acetona/diclorometano 3/7 durante 200 ml). Se obtuvo el producto (0,245 g). RMN de ¹H: (CDCl₃), δ: 7,51 (2H, dd); 7,23 (1H, d); 6,38 (1H, s); 6,18 (1H, dd); 5,21-4,90 (2H, dd); 5,03 (1H, d); 4,53 (2H, t); 4,41-4,32 (3H, m); 2,69-2,35 (4H, m); 2,00-1,65 (10H, m); 1,53 (3H, s); 1,45 (3H, s); 1,24 (3H, s); 0,94 (3H, s).

25

Ejemplo 6-(Compuesto (17))

30 4-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-((1-metietilideno)bis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,

11,12,13,14,15,16,17-dodecahido-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 2-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)etoxi)etilo

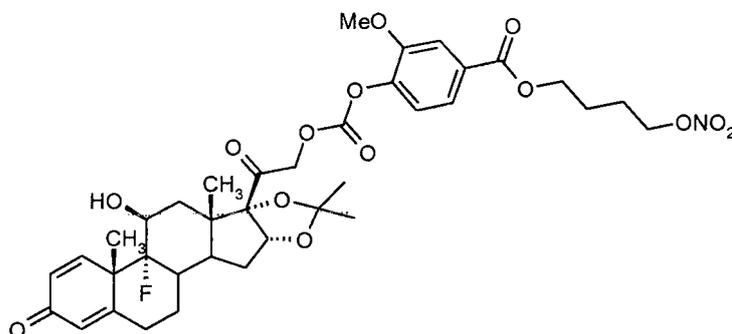


(17)

- 5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 comenzando a partir del compuesto S y del compuesto M.

RMN de ^1H : (CDCl_3), δ : 7,71 (2H, d); 7,26 (1H, d); 7,15 (1H, d); 6,31 (1H, dd); 6,12 (1H, s); 5,12 (1H, d); 4,91 (1H, d); 5,01 (2H, d); 4,56 (2H, m); 4,49 (2H, t); 4,40 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,79 (2H, t); 3,76 (2H, m); 3,67 (4H, m); 2,65-2,35 (4H, m); 2,15-2,00 (1H, m); 1,92-1,84 (1H, m); 1,72-1,55 (2H, m); 1,51 (3H, s); 1,45 (3H, s); 1,25 (5H, m); 0,93 (3H, s).

- 10 **Ejemplo 7-**(Compuesto (18)) 4-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-(1-metiletildenobis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahido-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de 4-(nitrooxi)butilo



(18)

- 15 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con acetónido de triamcinolona y compuesto B.

RMN de ^1H : (CDCl_3), δ : 7,65 (2H, m); 7,26 (1H, d); 7,17 (1H, d); 6,40 (1H, dd); 6,10 (1H, s); 5,11-4,84 (2H, dd); 4,99 (1H, d); 4,53 (2H, t); 4,37 (2H, t); 3,93 (3H, s); 2,71-2,30 (5H, m); 2,00-1,50 (6H, m); 1,87 (4H, m); 1,50 (3H, s); 1,41 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,92 (3H, s).

- 20 **Ejemplo F1: Ensayo sobre el tono vascular**

Compuestos de prueba:

- Compuesto (1) descrito en Ejemplo 1
- Compuesto (3) descrito en Ejemplo 2
- Compuesto (5) descrito en Ejemplo 3
- 25 - Compuesto (6) descrito en Ejemplo 4
- Compuesto (10) descrito en Ejemplo 5
- Compuesto (18) descrito en Ejemplo 7

Compuestos de referencia:

acetónido de fluorcinolona (FC)

acetónido de triamcinolona (TAAC)

5 La capacidad de los compuestos de la invención induciendo vasorelajación en comparación con compuestos
 10 precursores se puso a prueba *in vitro* en preparaciones de aorta torácica de conejos aislados (Wanstall J.C. y cols., Br.
 J. Pharmacol., 134: 463-472, 2001). Se usaron conejos Nueva Zelanda machos (1,8-2 kg). Los animales se
 15 anestesiaron con tiopental sódico (50 mg/kg, i.v.), se sacrificaron por exanguinaciones y después el tórax se abrió y la
 aorta se diseccionó. Las aortas se situaron inmediatamente en tampón de Krebs-HEPES (pH 7,4; composición mM:
 NaCl 130,0, KCl 3,7, NaHCO₃ 14,9, KH₂PO₄ 1,2, MgSO₄·7H₂O 1,2, glucosa 11,0, HEPES 10,0, CaCl₂·2H₂O 1,6) y se
 cortaron en segmentos anulares (4-5 mm en longitud). Cada anillo se situó en un baño de tejido de 5 ml cargado con
 tampón de Krebs-HEPES (37 °C) aireado con O₂ al 95 % y CO₂ al 5 % y después se unió a un transductor de fuerza
 (Grass FT03), conectado a un sistema BIOPAC MP150 para medida de la tensión isométrica². Las preparaciones se
 dejaron equilibrarse durante 1 hora a una tensión en reposo de 2 g con cambios del tampón cada 15 minutos y
 después se estimularon por exposición a KCl 90 mM (3 veces) con lavados de intervención. Después de equilibrio, los
 anillos se precontrajeron submaxilarmente con metoxamina (3 mM) y cuando la contracción alcanza un estado
 estacionario se obtuvo una curva de concentración acumulativa-respuesta para los compuestos de prueba. Los
 intervalos temporales entre dosis estaban basados en el tiempo necesario para alcanzar una respuesta plena al
 estado estacionario.

20 Las respuestas a los compuestos de prueba se expresaron como un porcentaje de contracción residual y se trazaron
 frente a concentración de compuesto de prueba. Los valores de CE₅₀ (donde CE₅₀ es la concentración que produce el
 50 % de la relajación máxima para el compuesto de ensayo) se interpolaron a partir de esos trazados.

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de ensayo fueron capaces de inducir relajación de una manera
 dependiente de concentración.

Tabla 1: Ensayo sobre el tono vascular	
Compuesto de prueba	CE ₅₀ (µM)
FC	sin efecto
Compuesto (1)	2,2
Compuesto (3)	0,21 ± 0,07
Compuesto (5)	0,83 ± 0,25
Compuesto (6)	1,44 ± 0,41
TAAC	sin efecto
Compuesto (18)	1,56
Compuesto (10)	2,35 ± 98

Ejemplo F2

25 Evaluación de la eficacia de los compuestos de la invención en un modelo de rata de fugas inducidas por VEGF *in vivo*.
 El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) activa vías comunes de fuga vascular asociada con diversos
 procesos patológicos incluyendo edema macular diabético (DME). Compuestos de prueba:

- compuesto (1) divulgado en el Ejemplo 1
- acetónido de fluorcinolona (FC): compuesto de referencia de compuesto (1)
- 30 - compuesto (18) descrito en el Ejemplo 7
- acetónido de triamcinolona (FC): compuesto de referencia de compuesto (18)

35 Se anestesiaron ratas Sprague Dawley machos (~ 250 g; laboratorio Charles River) con inhalación de isoflurano y una
 gota de tetracaína al 0,5 % se aplicó tópicamente sobre los ojos. Las pupilas se dilataron con clorhidrato de
 ciclopentolato tópico al 1 % viéndose así donde guiar la aguja en inyección intravítrea. Se prepararon factor de
 crecimiento vascular endotelial de rata recombinante (VEGF; 100 ng/ojo) o VEGF a 100 ng/ojo más compuestos de

ensayo en carboximetilcelulosa al 0,5 % (CMC) en medio salino estéril y se inyectaron en el humor vítreo con una aguja de calibre 30 (Xu, Q. y cols. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42: 789-794, 2001). Los compuestos de la invención se compararon con núcleos esteroídicos correspondientes a dosis equimolares. Por ejemplo, comparando con acetónido de fluorcinolona tanto a 25 como a 50 µg/ojo, el compuesto (1) se administró a 42,4 y a 84,7 µg/ojo, respectivamente. Los animales de control recibieron vehículo. El compuesto (18) se administró de forma similar junto con acetónido de triamcinolona para comparación.

Se midió fuga vascular retinal como se describe anteriormente (Xu, Q. y cols. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42: 789-794, 2001). Después de aproximadamente 18 horas tras la inyección de compuestos de ensayo, las ratas se anestesiaron con ketamina (80 mg/kg) y xilazina (4 mg/kg) I.P. Después se inyectaron 45 mg/kg de azul de Evans (EB) en la vena yugular. La tinción se dejó circular durante 2 horas. La cavidad del torno se abrió y las ratas se perfundieron después con formalina al 1 % en tampón de citrato 0,5 M (pH 3,5, a 37 °C) a través del ventrículo izquierdo. Las retinas se diseccionaron cuidadosamente a partir de ojos enucleados, se situaron en tubos Eppendorf pesados anteriormente, se secaron en centrifuga Speed-Vac durante toda una noche y se registraron los pesos en seco. Se extrajo azul de Evans incubando cada retina en 120 µl de formamida durante 18 horas a 70 °C, se centrifugaron durante 2 horas a 6000 rpm. Se midió absorbancia de 60 µl de extracto a 620 nm y se determinó la absorbancia precedente a 740 nm. La absorbancia neta se calculó restando la precedente a 740 nm de aquella a 620 nm. La medida de una curva estándar de azul de Evans en formamida se hizo también y la fuga de azul de Evans expresada como µl/g/h se calculó como se muestra más adelante:

$$[\text{EB (ng/ml)} \times 120 (\mu\text{l}) \times 1000]/[\text{peso en seco de retina (mg)} \times \text{tiempo de circulación (h)} \times \text{plasma EB (ng/ml)} \times 100]$$

Como se muestra en la Figura 1a más adelante, la inyección intravítrea de 100 ng de VEGF dio como resultado un incremento de 3,5 veces ($n = 17$, $P < 0,05$) en permeabilidad vascular 18 horas después de inyección. El tratamiento con 25 µg/ojo de acetónido de fluorcinolona y 42,4 µg/ojo de compuesto (1) inhibió la fuga inducida por VEGF en un 86,1 % y en un 77,1 %, respectivamente (Figuras 1a y 1b, $n = 9$, $P < 0,05$). De forma similar una dosis de 10 µg/ojo de acetónido de triamcinolona y su dosis equivalente de compuesto (18) causaron reducción en un 67,5 % y un 54,3 %, respectivamente (Figuras 2a y 2b). En todos los casos, la inhibición de fugas fue similar en magnitud para ambos compuestos de la invención (compuestos (1) y (18)) y su núcleo esteroídico correspondiente.

Ejemplo F3

Evaluación de la mejora de presión intraocular inducida por esteroides (IOP) in vivo en ratas por el compuesto de la invención.

Compuestos de prueba:

- compuesto (1) divulgado en el Ejemplo 1
- acetónido de fluorcinolona (FC): compuesto de referencia
- análogo des-nitro de compuesto (1): 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16,17-16,17-(1-metiletilidibis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carboniloxi)-3-metoxibenzoato de butilo.

Se aclimataron ratas Brown Norway machos (250-275 g; laboratorio Charles River) durante una semana antes de las medidas de IOP. Se hicieron medidas de IOP de línea base con tonómetro Tonolab (Tiolat Inc.) en ratas conscientes (Pease, M. E. y cols. J. Glaucoma, 15: 512-519, 2006) antes de inyección intravítrea de los compuestos de prueba. Después las ratas se anestesiaron con inhalación de isoflurano y se aplicó tópicamente una gota de tetracaína al 0,5 % en los ojos. Las pupilas se dilataron con clorhidrato de ciclopentolato tópico al 1 % y con fenilefrina HCl al 2,5 % viéndose así donde dirigir la inyección intravítrea de los compuestos de prueba. El compuesto (1) se comparó con el núcleo esteroídico y con el análogo des-nitro a dosis equimolares. Por ejemplo, comparando con acetónido de fluorcinolona tanto a 25 como a 50 µg/ojo, el compuesto (1) se administró a 42,4 y a 84,7 µg/ojo, respectivamente. El análogo des-nitro de compuesto (1) se administró a 39,1 µg/ojo (equivalente a 25 µg de FC). Los animales de control recibieron vehículo.

Se promediaron cinco medidas para cada punto temporal. Se tomaron medidas de IOP a una y dos semanas después de la inyección intravítrea de compuestos de prueba.

La IOP de línea base en las ratas Brown Norway era de 2399,8 pascales (18 mm de Hg). Como se muestra en la Figura 3 más adelante, una semana después de inyección de acetónido de fluorcinolona, IOP se incrementó en 533,29 pascales (4 mm de Hg) con 25 µg/ojo y 399,97 pascales (3 mm de Hg) con 50 µg/ojo, respectivamente. Esto se mantuvo después de dos semanas ($p < 0,05$). Sin embargo, la inyección de compuesto (1) equivalente a 25 o 50 µg/ojo (42,4 y 84,7 µg/ojo, respectivamente) no causó ningún cambio en IOP en uno o dos puntos temporales semanales (Figura 3). En otro experimento visto en la Figura 4 más adelante, análogo des-nitro de compuesto (1) equivalente a 25 µg/ojo (39,1 µg/ojo) y acetónido de fluorcinolona (FC) a 25 µg/ojo causó incremento en IOP comparado con compuesto (1) equivalente a 25 µg/ojo (42,4 µg/ojo).

Ejemplo F4

Evaluación de la eficacia de los compuestos en presión intraocular, hemodinámicas intraoculares y en protección de retina y evaluación de contenido en citocinas inflamatorias en humor acuoso en una isquemia inducida por endotelina-1 (ET-1) in vivo en conejos Blancos de Nueva Zelanda.

5 **Compuestos de prueba**

- Compuesto (1) de Ejemplo 1
- acetónido de fluorcinolona (FC): compuesto de referencia

Sistema y procedimiento de prueba

10 Se usaron para los experimentos veinte conejos Albinos de Nueva Zelanda machos adultos pesando 2-2,5 kg. Los animales se dividieron en dos grupos para el tratamiento específico elegido. Los procedimientos experimentales fueron conforme a aquellos de la Asociación para la Investigación en Visión y Resolución Oftalmológica en el uso de animales y de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio para el uso de animales y se llevaron a cabo tras autorización de la regulación italiana en protección de animales usados para propósitos experimentales y otros propósitos científicos (DM 116/1992) así como de acuerdo con las Regulaciones de la Unión Europea (OJ de ECL 15 358/1, 12-12-1986). Los conejos se mantuvieron en jaulas individuales, la comida y el agua se proporcionaron *ad libitum*. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas-12 horas en una habitación de temperatura controlada (22 °-23 °C).

20 Se obtuvo un modelo de isquemia de daño óptico por la inyección, dos veces a la semana, durante seis semanas, de endotelina-1 (ET-1) 250 nM, 500 µl de solución salina estéril, dentro del cuerpo vítreo posterior de ambos ojos, usando una cánula lagrimal, en anestesia general producida por tilamina más zolazepam (Zoletil 100, 0,05 mg/kg) más xilazina (2 % de Xilor, 0,05 ml/kg) i.m.

Se instiló acetónido de fluorcinolona (FC) (0,5 mg/ojo en 100 ml de vehículo) o Compuesto (1) (0,5 mg equivalente/ojo en 100 ml de vehículo) intravítreamente (IVT) dos semanas después del comienzo de tratamiento con ET-1 (T2), en un ojo, el mismo volumen del vehículo se instiló en el otro ojo.

25 **-Presión intraocular**

La presión intraocular (IOP) se midió dos veces usando un Tono-Pen XL (Medtronic Solan. EE.UU.) según se describe por el grupo Maren (Exp. Eye Res. (1992) 55: 73-79; Exp. Eye Res. (1993) 57: 67-78) con un medida estándar de dos puntos. Dos investigadores independientes (C.U. y R.M.), usando el mismo tonómetro llevaron a cabo medida de IOP.

30 Los datos comunicados en la Tabla 2 muestran que el tratamiento con ET-1 no modifica la IOP en ratones Blancos Nueva Zelanda. El acetónido de fluorcinolona incrementó la presión intraocular tras la isquemia inducida por ET-1, por el contrario la presión intraocular tras isquemia inducida por ET-1 no se modificó con Compuesto (1).

Tabla 2: Efecto de acetónido de fluorcinolona (FC) o compuesto (1) frente a vehículo en IOP. IOP se tomó antes del tratamiento con fármacos diario.

	IOP (pascales (mm de Hg))			
	Vehículo	FC*	Vehículo	Compuesto (1)
basal	1733,19 ± 377,3 (13,00 ± 2,83)	1799,85 ± 22,66 (13,50 ± 0,17)	1679,86 ± 267,98 (12,60 ± 2,01)	1693,19 ± 251,98 (12,70 ± 1,89)
ET-1	1799,85 ± 94,66 (13,50 ± 0,71)	1733,19 ± 377,3 (13,00 ± 2,83)	1706,52 ± 206,65 (12,80 ± 1,55)	1773,18 ± 198,65 (13,30 ± 1,49)
Semana I	1866,51 ± 377,3 (14,00 ± 2,83)	2066,49 ± 94,66 (15,50 ± 0,71)	1773,18 ± 198,65 (13,30 ± 1,49)	2039,83 ± 126,66 (15,30 ± 0,95)
Semana II	1919,84 ± 94,66 (14,40 ± 0,71)	2533,12 ± 0,00 (19,00 ± 0,00)	1813,18 ± 261,31 (13,60 ± 1,96)	1999,83 ± 177,32 (15,00 ± 1,33)

(continuación)

	IOP (pascales (mm de Hg))			
	Vehículo	FC*	Vehículo	Compuesto (1)
Semana III	1999,83 ± 187,98 (15,00 ± 1,41)	2533,12 ± 187,98 (19,00 ± 1,41)	1786,51 ± 201,32 (13,40 ± 1,51)	1799,85 ± 143,99 (13,50 ± 1,08)
Semana IV	1799,85 ± 169,32 (13,50 ± 1,27)	2773,1 ± 94,66 (20,80 ± 0,71)	1893,17 ± 286,64 (14,20 ± 2,15)	1759,85 ± 163,99 (13,20 ± 1,23)
Semana V	1773,18 ± 235,98 (13,30 ± 1,77)	2959,75 ± 0,00 (22,20 ± 0,00)	1879,84 ± 351,97 (14,10 ± 2,64)	1999,83 ± 326,64 (15,00 ± 2,45)
Semana VI	1733,19 ± 207,98 (13,00 ± 1,56)	2813,09 ± 0,00 (21,10 ± 0,00)	1973,17 ± 386,63 (14,80 ± 2,90)	2029,16 ± 145,32 (15,22 ± 1,09)

* p < 0,001 frente a vehículo (N = 10).

-Electrorretinograma (ERG)

5 El electroretinograma (ERG) se llevó a cabo en condición basal (T0), antes del comienzo de tratamiento con fármacos (T2) y al final del tratamiento con fármacos (T6). Se llevaron a cabo exámenes con lámparas de ranura y fundoscopios indirectos en todos los ojos hasta que empezó el estudio. Los animales que demostraron opacidad corneal o del cristalino o daño retinal antes del estudio se excluyeron. Se aplicó anestesia tópica usando una gota de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,2 % (Novesina, Sandoz). Los ojos se dilataron por aplicación tópica de tropicamida (al 1 %), se adaptaron a la oscuridad durante al menos 2 horas y se registraron ERG estándar en ambos ojos usando estructuras corneales. Los electrodos de referencia y electrodos a tierra estaban hechos de agujas quirúrgicas de acero inoxidable y se insertaron en las orejas. Las señales de ERG se registraron usando Retimax (CSO, Florencia, Italia). Se registraron la respuesta esteroscópica adaptada a la oscuridad (respuesta de los bastones) y la respuesta ultrarrápida escotópica (cono ERG fotópico). Los destellos variaron en intensidad desde -2,50 hasta +0,4 en log de escot. cd s/m². Se determinó un promedio de tres ERG separadas para cada ojo. La amplitud (uV) de las ondas a- y b- se calculó para cada etapa. Los valores de línea base se compararon con la respuesta obtenida a T2 y al final del tratamiento (T6).

15 El tratamiento con ET-1 redujo significativamente la amplitud de cono ERG fotópico (T2, p < 0,05 frente a T0 y T6 p < 0,05 frente a T0). Los resultados reportados en la Tabla 3 muestran que los ojos tratados con acetónido de fluorcinolona (FC) o Compuesto (1) exhibieron significativamente (p < 0,5 frente a vehículo) menos reducción en la amplitud de onda de ERG que aquellos tratados con vehículo. Además, el Compuesto (1) fue ligeramente más efectivo que acetónido de fluorcinolona.

Tabla 3: Efecto de compuesto (1) o acetónido de fluorcinolona (FC) frente a vehículo en cono ERG fotópico después de tratamiento con ET-1.

Cono ERG fotópico (amplitud (μV))			
Basal	Vehículo	FC	Compuesto (1)
147,41 ± 43	68,85 ± 41	136,34 ± 11,98	140,94 ± 6,22

* p < 0,001 frente a vehículo (N = 8).

-Hemodinámicas oculares

25 Las evaluaciones hemodinámicas se llevaron a cabo usando un DynaView TM II SSD-1700 de eco-color-doppler (Aloka Holding Europe AG, Milán, Italia). Todos los animales sufrieron investigación de Formación de Imágenes de Color Doppler (CDI) antes de inyección de ET-1 (T0), antes del comienzo de instilación de fármacos (T2) y al final del tratamiento con fármacos (T6). Se dedicó atención especial a la evaluación de circulación arterial oftálmica y ciliar. Se midieron velocidades de flujo sanguíneo para cada vaso y se calculó el índice de resistencia de Pourcelot (RI) (Galassi F. y cols., Acta Ophth. Scand Suppl. (2000) 37-38). Los datos comunicados en la tabla 4 muestran que el acetónido de

flurcinolona se incrementa significativamente ($p < 0,001$ frente a vehículo) indicando el índice de resistencia en la arteria oftálmica un decrecimiento en perfusión sanguínea; este efecto no era evidente con tratamiento con compuesto (1).

Tabla 4: Efecto de compuesto (1) o acetónido de flurcinolona (FC) frente a vehículo en hemodinámica ocular evaluada como índice de resistencia.

	Índice de resistencia		
	Basal	Después de 2 semanas	Después de 6 semanas
Vehículo	0,46 ± 0,07	0,44 ± 0,06	0,48 ± 0,05
FC	0,45 ± 0,06	0,45 ± 0,06	0,60 ± 0,04
Compuesto (1)	0,43 ± 0,06	0,43 ± 0,08	0,41 ± 0,03

* $p < 0,001$ frente a vehículo (N = 10).

5 **-Citocinas inflamatorias en el humor acuoso**

Las muestras de humor acuoso se retiraron de los fluidos de las cámaras anterior y posterior de cada ojo antes de administración de ET-1 (T0), antes de la administración del Compuesto (1) o acetónido de flurcinolona (T2) y al final de los tratamientos (T6). Cada vez se se reintrodujo el mismo volumen de solución salina. Las muestras de humor acuoso se congelaron inmediatamente a -80 °C hasta uso.

- 10 Se determinaron el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6) en humor acuoso con un kit comercial usando un procedimiento de ELISA (Amersham Pharmacia Biotech). Las concentraciones mínimas detectables fueron 0,10 pg/ml para IL-6 y TNF- α . El coeficiente de variación interensayo fue del 0,7 % para todos los ensayos. Los datos comunicados en la tabla 5 muestran que el tratamiento con ET-1 incrementó significativamente TNF- α , IL-6 y el contenido VEGF en muestras de humor acuoso y que el compuesto (1) contrarrestó estos efectos más eficazmente
- 15 que el acetónido de flurcinolona (FC).

Tabla 5: Efectos de Compuesto (1) y acetónido de flurcinolona (FC) en contenido de TNF- α , IL-6 y VEGF en humor acuoso.

	TNF- α (pg/ml)	VEGF (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
Basal	0,55 ± 0,44	-	0,67 ± 0,43
Vehículo	27,00 ± 4,30	166,76 ± 4,54	20,47 ± 2,97
FC	20,76 ± 1,74	114,58 ± 5,61	16,82 ± 0,98
Compuesto (1)	18,93 ± 0,98	105,79 ± 1,98	15,70 ± 1,73

* $p < 0,001$ frente a vehículo (N = 6).

-Protección de retina: Análisis morfológico

- 20 Los ojos de cada animal se enuclearon, se retiraron la córnea y el cristalino y los ojos se fijaron en paraformaldehído. Después las muestras se deshidrataron con concentración de alcohol incrementada (50°-75°-95°-100°). Después de tratamiento con alcohol a 95°, los ojos se dividieron siguiendo un plano longitudinal desde la córnea a la inserción del nervio óptico. Así las muestras se montaron en parafina. Se tiñeron secciones de 8 mm de espesor con hematoxilina-eosina. Los campos microscópicos se registraron por cámara digitalizadora aplicada a microscopio óptico con objetivo de 20x y de 40x. En las imágenes digitalizadas se llevó a cabo un análisis morfológico del tejido retinal.

- 25 El análisis de tejidos retinales mostró que el tratamiento con ET- 1 a largo plazo indujo cambios profundos confirmando de este modo la dificultad funcional observada en medidas de ERG. Estos cambios morfológicos no están presentes por igual en animales tratados con Compuesto (1), mientras que el acetónido de flurcinolona no fue efectivo.

Descripción detallada de los dibujos

Figura 1a: fuga retinal medida en ratas inducidas con VEGF: control, tratadas con compuesto (1) y su núcleo

esteroídico correspondiente, acetónido de fluorcinolona (FC)

Figura 1b: inhibición porcentual resultante de fuga por FC y compuesto (1), derivada de Figura 1a

Figura 2a: fuga retinal medida en ratas inducidas con VEGF: control, tratadas con compuesto (18) y su núcleo esteroídico correspondiente, acetónido de triamcinolona (FC)

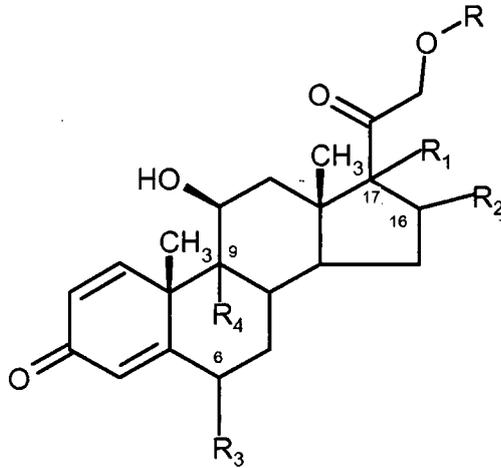
5 **Figura 2b:** inhibición porcentual resultante de fuga por compuesto (18) y su núcleo esteroídico, acetónido de triamcinolona (TAAC), derivada de la Figura 2a

Figura 3: efectos en IOP in vivo de acetónido de fluorcinolona administrado intravítreamente frente a compuesto (1) en ratas Brown Norway.

10 **Figura 4:** efectos en IOP in vivo de acetónido de fluorcinolona, compuesto (1) y análogo des-nitro administrado intravítreamente de compuesto (1) en ratas Brown Norway.

REIVINDICACIONES

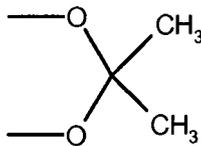
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

5 en la que

R₁ es OH, R₂ es CH₃, o R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)



(II)

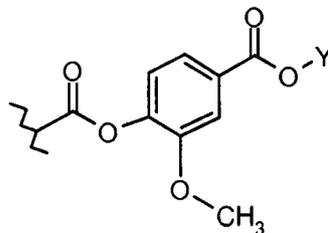
R₃ es un átomo de hidrógeno o F y R₄ es F o Cl,

10 con la condición de que:

- cuando R₁ es OH y R₂ es CH₃, R₃ es un átomo de hidrógeno;
- cuando R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II), R₄ es F;

R₁, R₂, R₃ y R₄ están unidos a átomos de carbono en 17, 16, 6 y 9 de la estructura esteroídica en posición α o β;

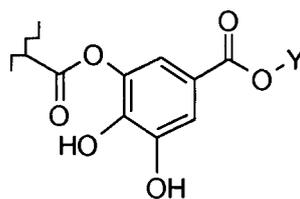
R es:



(III)

o

15



(IV)

en las que

Y es seleccionado de entre:

- 5
- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
 - 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$
 - 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$
 - 4) $-[(CH_2)_o-(X)]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

en las que

10 R_5 es un alquileo C_1-C_{10} lineal o ramificado;

R_6 es H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R_7 y R_8 son en cada aparición independientemente H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R_9 es H o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

n es un número entero de 0 a 6;

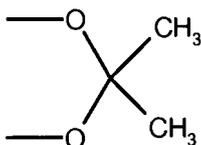
15 o es un número entero de 1 a 6;

p es un número entero de 1 a 6;

q es un número entero de 0 a 6;

X es O, S o NR_{10} en el que R_{10} es H o un alquilo C_1-C_4 ; preferentemente X es O;

excluyendo los compuesto de fórmula (I) en los que R_1 y R_2 tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)



20

(II)

R_4 es F y R_3 es un átomo de hidrógeno y R es el grupo de fórmula (III) en el que Y es $-R_5-CH(ONO_2)R_6$ y R_6 es H.

25 **2.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R_4 es F, R_3 es F, R_1 y R_2 tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II) R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están unidos a los átomos de carbono en 17, 16, 6 y 9 de la estructura esteroídica en la posición α .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que Y es:

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$

en el que R_5 es un alquileo C_1-C_5 lineal y R_6 es H o $-CH_3$; o

- 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

30 en las que

R_5 es un alquileo C_1-C_{10} lineal, R_9 es H, R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o CH_3 y

n es 0 o 1;

o



en la que R₉ es H,

5 o es un número entero de 2 a 4,

p es un número entero de 1 a 4,

q es de 0 a 4 y X es O.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II), R₄ es F y R₃ es un átomo de hidrógeno y

10 R₁, R₂, R₃ y R₄ están unidos a átomos de carbono en 17, 16, 6 y 9 de la estructura esteroídica en posición α.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que Y es:



en el que R₅ es un alquileo C₁-C₅ lineal y R₆ es -CH₃; o



15 en las que

R₅ es un alquileo C₁-C₅ lineal, R₉ es H,

R₇ y R₈ en cada aparición son independientemente H o CH₃,

n es 0 o 1;

o



en las que

R₉ es H,

o es un número entero de 2 a 4,

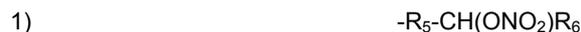
p es un número entero de 1 a 4,

25 q es desde 0 a 4 y X es O.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R₁ es OH, R₂ es CH₃, R₃ es un átomo de hidrógeno, R₄ es F y R₁ y R₄ están unidos a los átomos de carbono 17 y 9 de la estructura esteroídica en la posición α, R₂ está unido al átomo de carbono 16 de la estructura esteroídica en posición β.

30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que Y es:



en el que R₅ es un alquileo C₁-C₆ lineal y R₆ es H o -CH₃; o



en las que

35 R₅ es un alquileo C₁-C₆ lineal y R₉ es H;

R₇ y R₈ en cada aparición son independientemente H o CH₃;

n es 0 o 1;

o



en las que R_9 es H,

o es un número entero de 2 a 4,

p es un número entero de 1 a 4,

5 q es desde 0 a 4 y X es O.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R_1 es OH, R_2 es CH_3 , R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 es Cl;

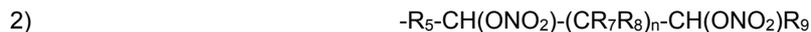
R_1 y R_4 están unidos a los átomos de carbono 17 y 9 de la estructura esteroídica en posición α , R_2 está unido al átomo de carbono 16 de la estructura esteroídica en la posición β .

10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que

Y es



en la que R_5 es un alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal y R_6 es H o $-\text{CH}_3$; o



15 en las que

R_5 es un alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal y R_9 es H;

R_7 y R_8 en cada aparición son independientemente H o CH_3 ;

n es 0 o 1;

o



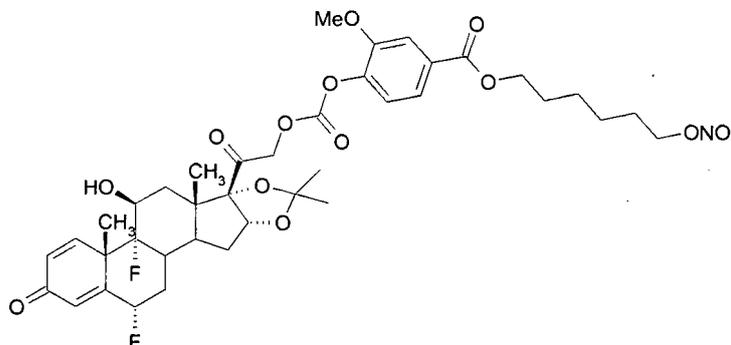
en las que R_9 es H,

o es un número entero de 2 a 4,

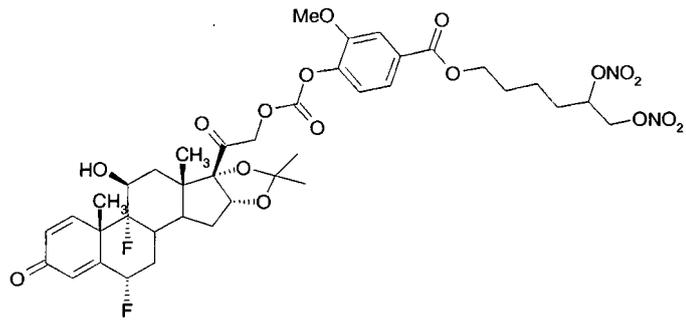
p es un número entero de 1 a 4,

q es de 0 a 4 y X es O.

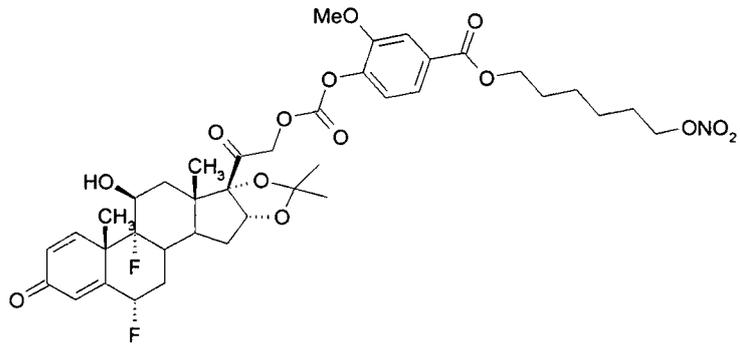
25 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir de:



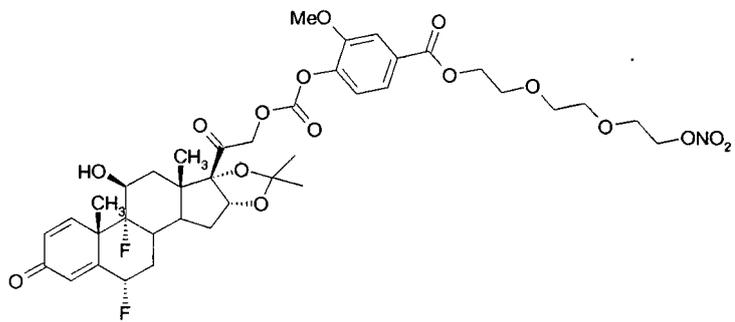
(2)



(3)

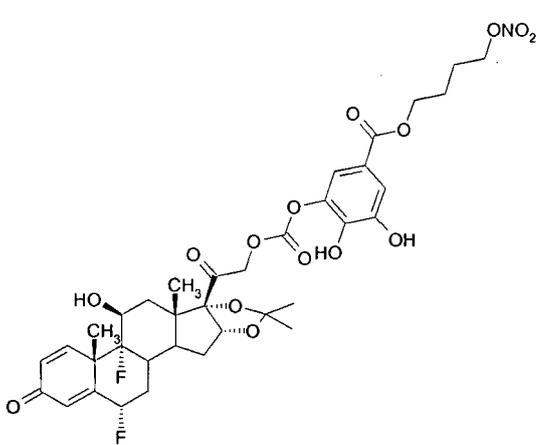


(4)

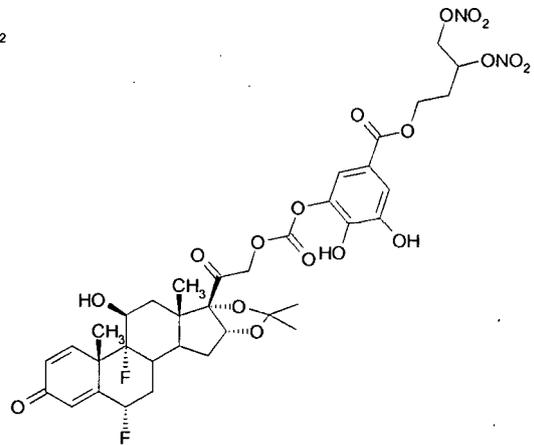


(5)

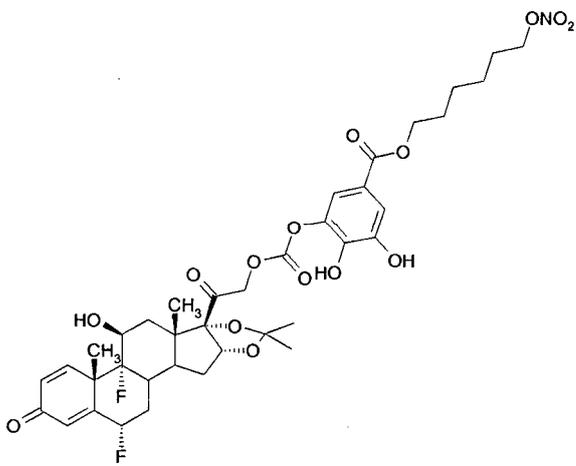
5



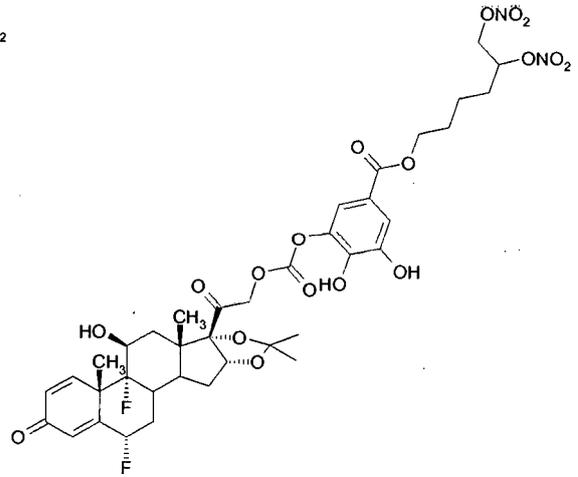
(6)



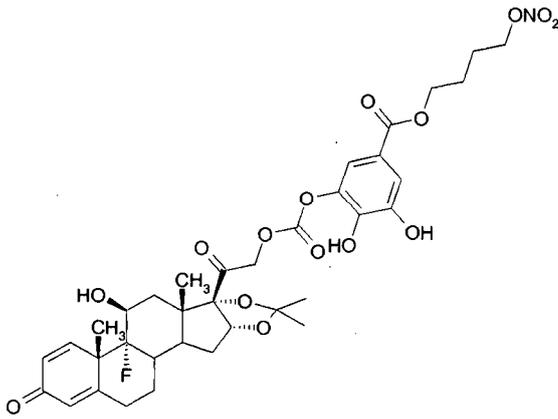
(7)



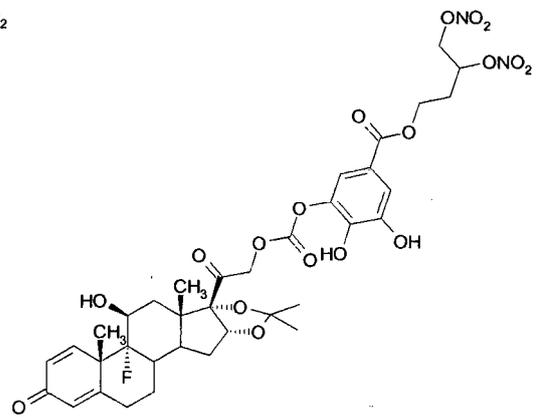
(8)



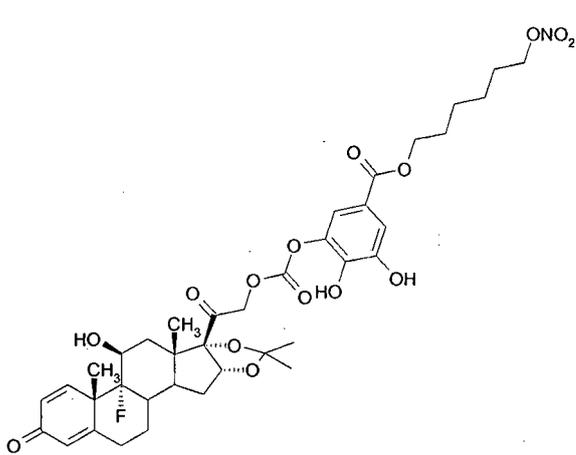
(9)



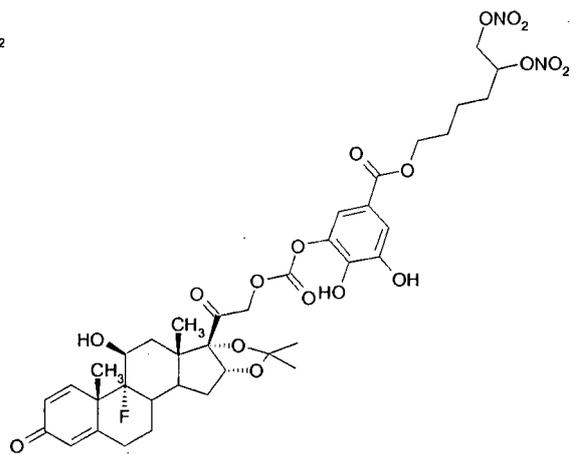
(10)



(11)

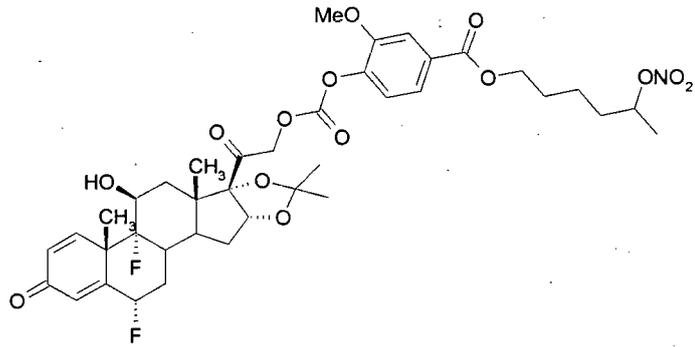


(12)

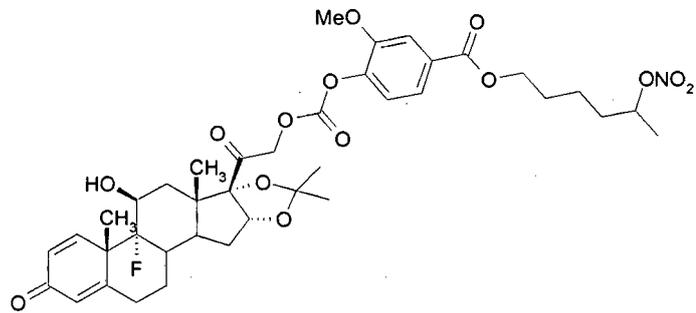


(13)

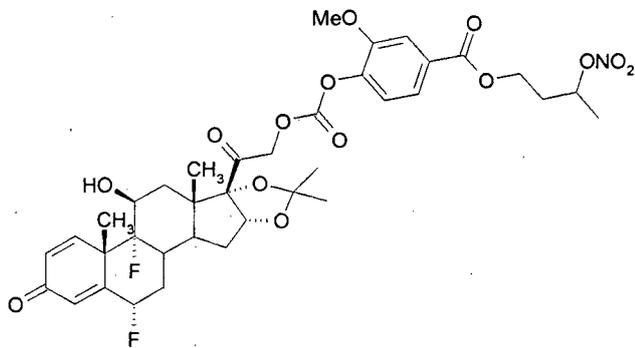
5



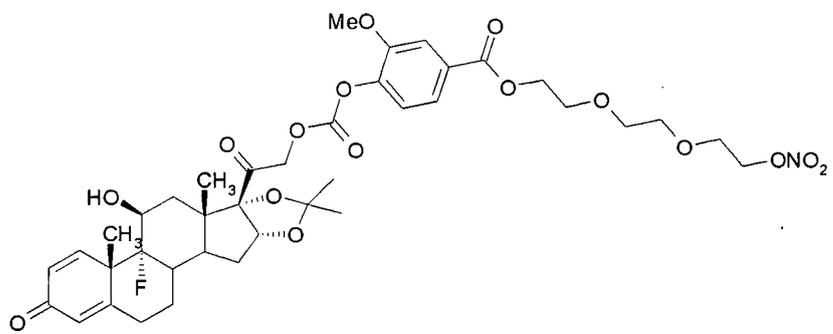
(14)



(15)



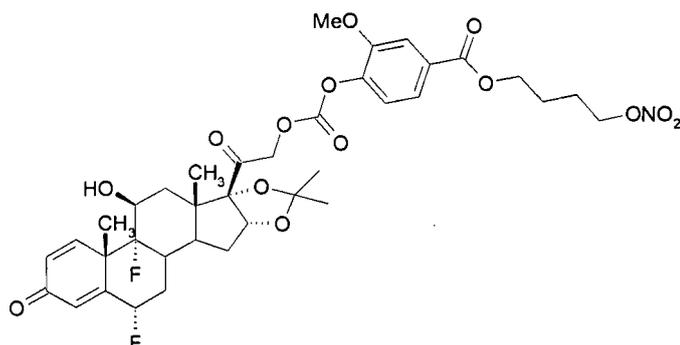
(16)



(17)

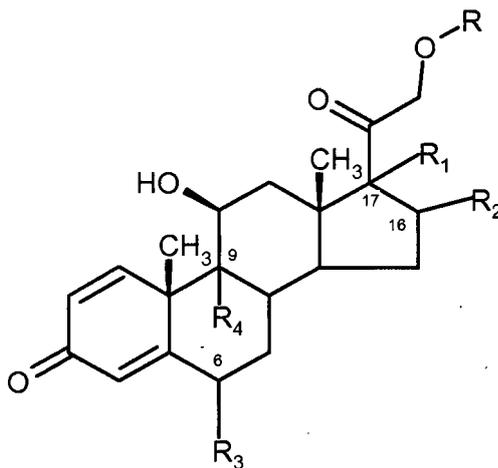
5

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (1):



(1)

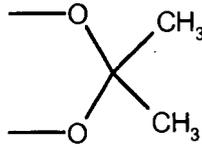
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de edema macular diabético.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de retinopatía diabética.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de degeneración macular.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de enfermedades de retina y mácula lútea.
18. Composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y excipientes oftálmicamente aceptables en una forma adecuada para administración intravítrea o periorbital.
19. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

- 20 para su uso en el tratamiento de edema macular diabético, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y otras enfermedades de retina y mácula lútea, en el que en la fórmula (I)

R₁ y R₂ tomados conjuntamente son el grupo de fórmula (II)

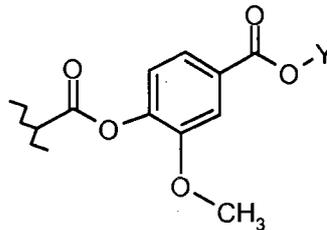


(II)

R₃ es un átomo de hidrógeno, R₄ es F,

R₁, R₂ y R₄ están unidos a los átomos de carbono en 17, 16 y 9 de la estructura esteroídica en posición α;

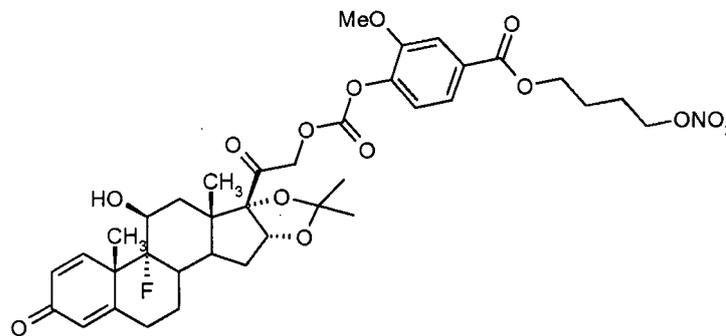
5 R es:



(III)

Y es -R₅-CH(ONO₂)R₆ y R₆ es H, R₅ es un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado.

20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19 de fórmula (18)



(18)

10

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20 y excipientes oftálmicamente aceptables en una forma adecuada para administración intravítrea o periorbital.

Figura 1a

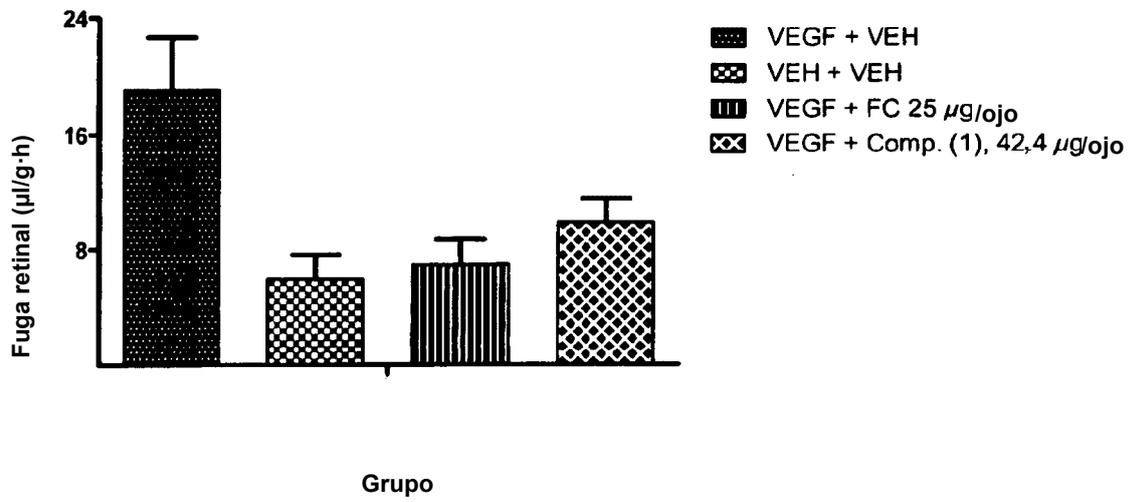


Figura 1b

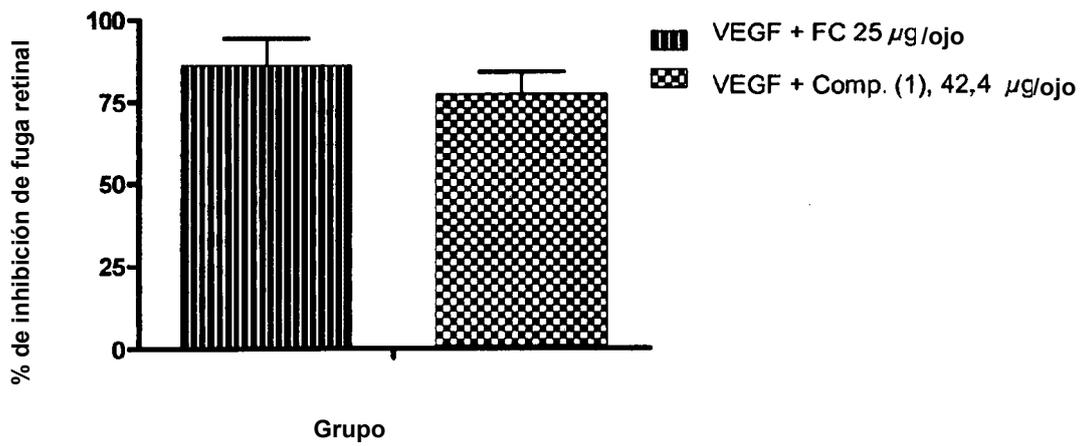


Figura 2a

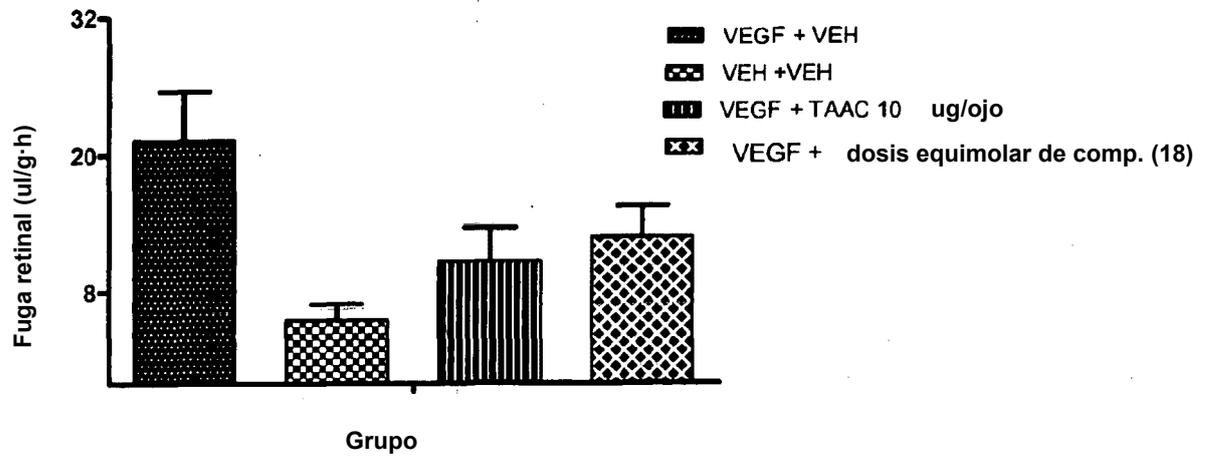


Figura 2b

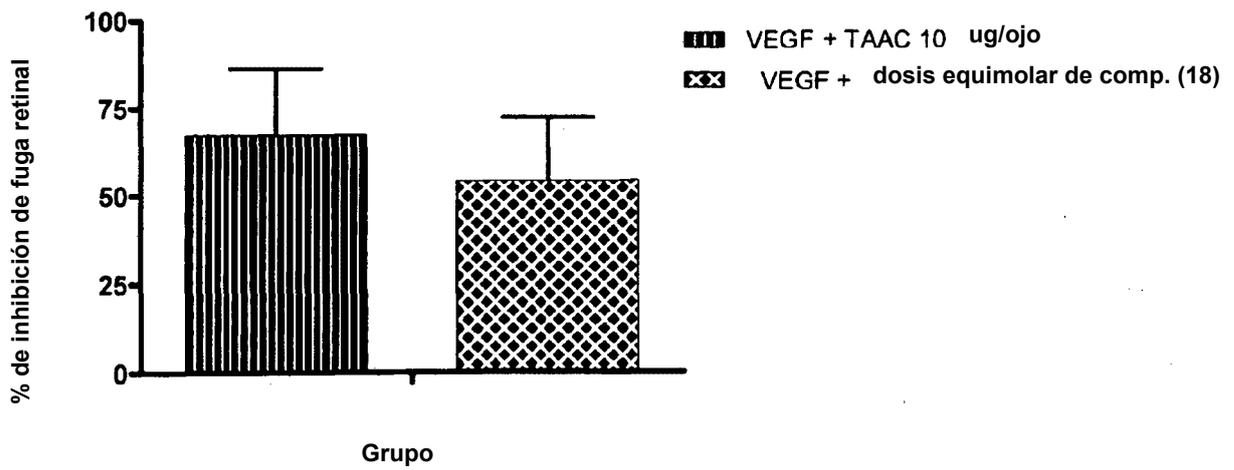


Figura 3

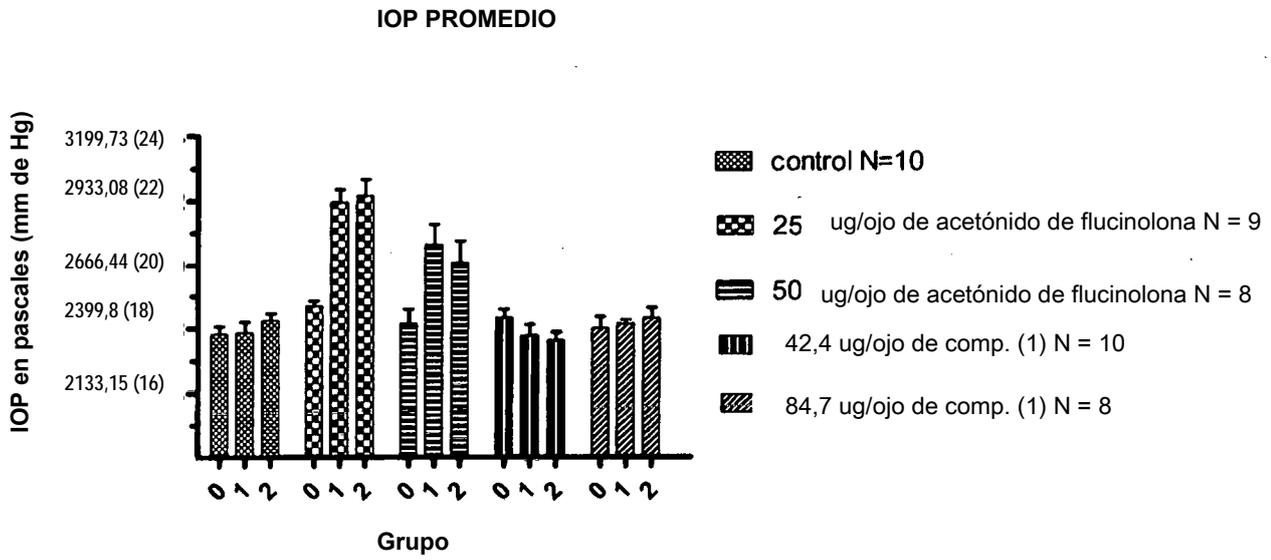


Figura 4

