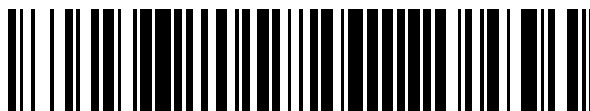


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 137**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2009** **E 09786592 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014** **EP 2307375**

54 Título: **Compuestos de fenantrenona, composiciones y procedimientos**

30 Prioridad:

28.07.2008 US 84095 P

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

21.01.2015

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

RUCKER, PAUL VINCENT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 527 137 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

Compuestos de fenantrenona, composiciones y procedimientos

Campo de la invención

La presente invención incluye compuestos que son moduladores del receptor de glucocorticoides. La presente invención también incluye composiciones y procedimientos de uso de compuestos y composiciones.

Antecedentes de la invención

Los moduladores del receptor de glucocorticoides son ligandos del receptor de glucocorticoides que se usan para tratar una variedad de afecciones debido a su potente actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunomoduladora. *J. Miner, et al., Expert Opin. Investig. Drugs* (2005) 14(12):1527-1545.

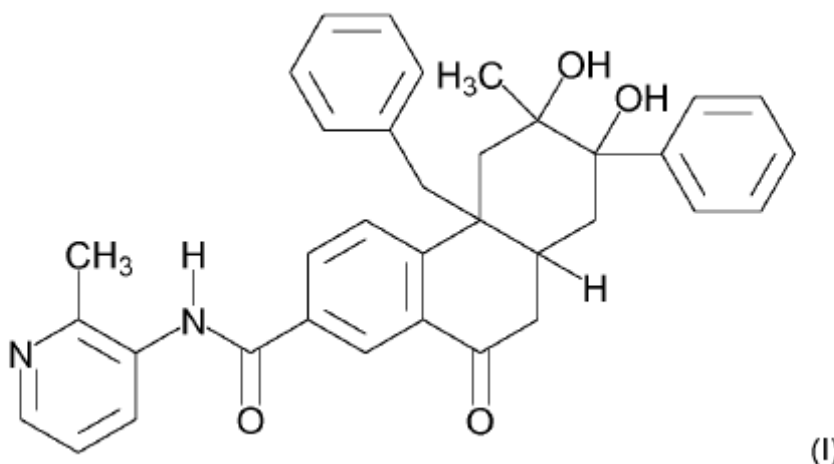
Los ejemplos de moduladores del receptor de glucocorticoides incluyen dexametasona, prednisona, prednisolona, RU-486, y los descritos en los documentos WO 2000/66522 y WO 2004/005229.

Frecuentemente, el tratamiento con moduladores del receptor de glucocorticoides está vinculado a efectos secundarios tales como la pérdida de masa ósea y la osteoporosis.

La identificación de un modulador del receptor de glucocorticoides que sea eficaz, potente y tenga los efectos secundarios mitigados cubre una necesidad médica.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



o sal del mismo. Dicho compuesto incluye la 4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantren-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporciona un procedimiento de puesta en contacto de un receptor de glucocorticoides con un compuesto de Fórmula I. Además, se proporcionan procedimientos de tratamiento en un sujeto de una afección mediada por la actividad del receptor de glucocorticoides mediante la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula I.

Descripción detallada**A. Definiciones**

Para los siguientes términos y expresiones definidos, se aplicarán estas definiciones, a menos que se aporte una definición diferente en las reivindicaciones u otra parte de la presente memoria descriptiva.

El término "vehículo" describe un ingrediente de una composición o formulación farmacéutica que es distinto de un compuesto farmacéutico activo. Los vehículos pueden ser un material o un transportador farmacéuticamente aceptable, o combinaciones de uno o más materiales y/o transportadores. Los ejemplos incluyen cargas líquidas o sólidas, diluyentes, excipientes, disolventes, codisolventes, agentes de tamponamiento, conservantes, antioxidantes, agentes humidificantes, disgregantes, agentes aglutinantes, agentes de suspensión, tensioactivos, agentes humectantes, agentes de aumento del volumen, polímeros, deslizantes, colorantes, agentes aromatizantes,

edulcorantes, lubricantes, humectantes y materiales formadores de comprimidos o encapsulantes.

La expresión "puesta en contacto con un receptor de glucocorticoides" significa, la puesta en contacto *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro* con un receptor de glucocorticoides, e incluye la administración de un compuesto o una sal de la presente invención a un sujeto que tenga un receptor de glucocorticoides, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto o una sal de la invención en una muestra que contenga una preparación celular, purificada o no purificada, que contenga el receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, la puesta en contacto incluye interacciones entre el compuesto y el receptor, tales como la unión.

La expresión "afección relacionada con la inflamación" incluye artritis, fibromialgia, espondilitis anquilosante, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, gota, espondilartropatía no diferenciada, espondiloartritis de aparición juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y dolor asociado con las afecciones mencionadas anteriormente. Los ejemplos específicos de artritis incluyen la artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reactiva, artritis infecciosa, artritis psoriática, poliartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reactiva juvenil y artritis psoriática juvenil.

Los términos "modulación" o "moduladores" incluyen antagonistas, agonistas, antagonistas parciales, agonistas parciales o mezclas y relaciones de los mismos.

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates o seres humanos.

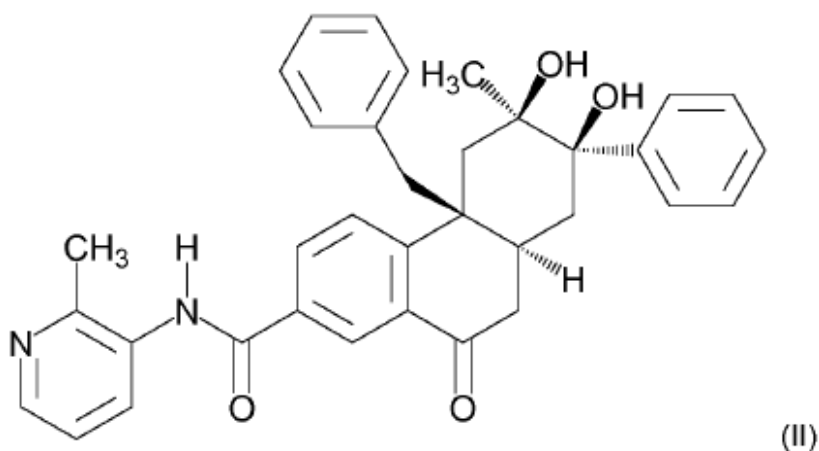
El término "tratando" (y los términos correspondientes "tratar" y "tratamiento") incluye el tratamiento paliativo, restaurador y preventivo ("profiláctico") de un sujeto. La expresión "tratamiento paliativo" se refiere a tratamiento que alivia o reduce el efecto o la intensidad de una afección en un sujeto sin curar la afección. La expresión "tratamiento preventivo" (y la expresión correspondiente "tratamiento profiláctico") se refiere al tratamiento que previene la aparición de una afección en un sujeto. La expresión "tratamiento restaurador" ("curativo") se refiere al tratamiento que detiene la progresión de, reduce las manifestaciones patológicas de, o elimina completamente una afección en un sujeto. El tratamiento se puede realizar con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, de la sal o de la composición que provoca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o sujeto que está siendo buscada por un individuo tal como un paciente, un investigador, un doctor, un veterinario o un clínico.

Las expresiones "farmacéuticamente eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto del presente documento, o una sal del mismo, que es suficiente para proporcionar un tratamiento eficaz, como se ha descrito anteriormente. Se entiende que lo que comprende una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad menor de compuesto o de sal cuando se administra en combinación con otro agente que cuando se utiliza solo.

B. Compuestos

La presente invención proporciona compuestos tricíclicos de Fórmula I. Dichos compuestos son útiles como moduladores del receptor de glucocorticoides.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula II:



o sal del mismo.

La presente invención incluye el compuesto 4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantren-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También

se incluye el compuesto (4*bR*,6*R*,7*R*,8*aS*)-4*b*-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-octahidrofenantren-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales de adición de ácido o de base (incluyendo las sales dobles) de los mismos. En una realización, la presente invención incluye una sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula I. En otra realización, la presente invención incluye una sal de calcio del compuesto de Fórmula I. En otra realización, la presente invención incluye una sal de sodio del compuesto de Fórmula I.

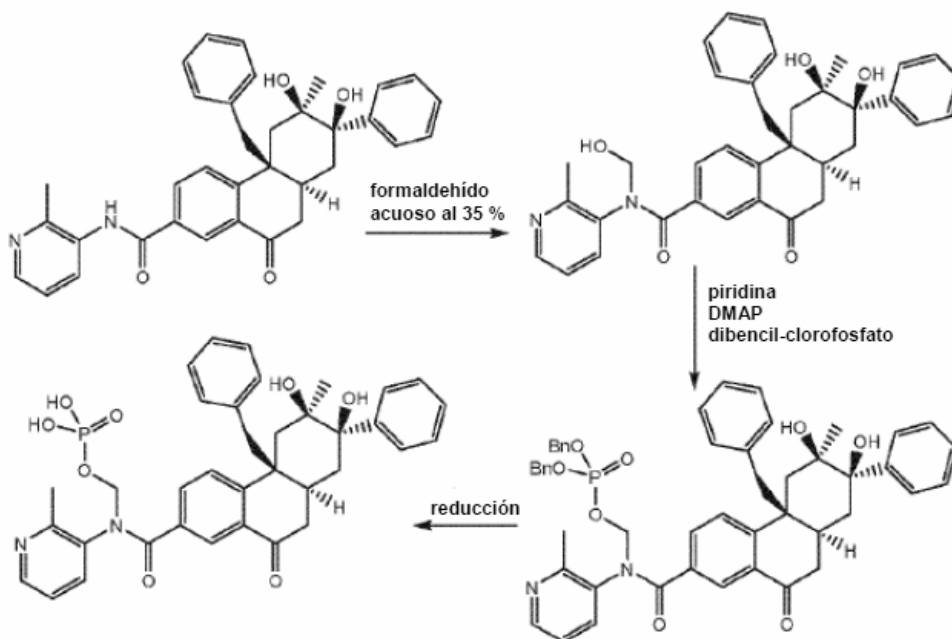
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para revisar las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Una sal se puede preparar fácilmente mezclando entre sí las soluciones de los compuestos de la presente invención y la base o el ácido deseado, según lo apropiado. La sal puede precipitar en la solución y recogerse por filtración, o se puede extraer por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

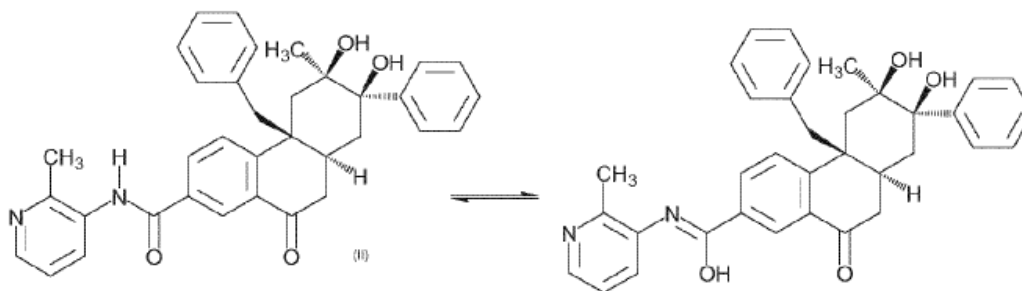
Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármacos. Así pues, ciertos derivados que por sí solos pueden tener una actividad farmacológica escasa o nula se pueden convertir, cuando se administran al o sobre el organismo, en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". En "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association), se puede encontrar más información sobre el uso de los profármacos.

Las formas fosfato de los compuestos del presente documento se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica tales como los desvelados en los documentos WO 2008/070149, WO 2008/064274 y WO 2006/078846. El compuesto dihidrógeno fosfato de (4*a*-bencil-2,3-dihidroxi-3-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-9-oxo-2-fenil-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantren-7-carboxamido)metilo y el estereoisómero dihidrógeno fosfato de ((2*R*,3*R*,4*aR*10*aS*)-4*a*-bencil-2,3-hidroxi-3-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-9-oxo-2-fenil-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantren-7-carboxamido)metilo se pueden preparar mediante el siguiente esquema:



Todos los isómeros, tales como los estereoisómeros, isómeros geométricos (*cis/trans* o *Z/E*) y formas tautoméricas de los compuestos o las sales se incluyen en el ámbito de la presente invención, incluyendo los compuestos o las sales que tienen más de un tipo de isomerismo, y las mezclas de uno o más de los mismos. Por ejemplo, a continuación, se representa un compuesto de Fórmula II y un tautómero.

5



También se incluyen las sales de adición de ácido o de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros se pueden separar por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia.

- 10 La presente invención incluye compuestos de la invención marcados con isótopos en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.

- Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar, en general, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y las Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para el tratamiento de las afecciones mencionadas más adelante. También se podrían usar las sales de los compuestos de la presente invención.
- 15

C. Composiciones

- 20 Los compuestos o las sales de la presente invención pueden formar parte de una composición. Las composiciones también pueden incluir uno o más compuestos o sales de la presente invención. La composición también puede incluir un exceso enantiomérico de uno o más compuestos de la presente invención. En la composición, se pueden incluir otras sustancias y otros vehículos farmacológicamente activos.

- 25 Una realización es una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo. Otra realización es una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo y un vehículo.

Por ejemplo, el vehículo puede ser un excipiente. La selección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración concreto, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

- 30 La composición puede ser un sólido, un líquido o un caldo, y se puede formular con el compuesto como una composición en monodosis, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05 % al 95 % en peso de los compuestos activos. Los compuestos o las sales de la presente invención se pueden acoplar a polímeros adecuados u otros vehículos farmacológicos.

D. Procedimientos

- 35 La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en la puesta en contacto con un receptor de glucocorticoides.

La presente invención también incluye un procedimiento de tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor de glucocorticoides en un sujeto que comprende la administración al sujeto de un compuesto o una sal de la presente invención.

Una afección mediada por la actividad del receptor de glucocorticoides incluye:

- 40 a) trastornos endocrinos tales como insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa e hipercalcemia asociada con el cáncer;
b) trastornos reumáticos tales como artritis psoriática, artritis reumatoide, incluyendo la artritis reumatoide juvenil,

espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis inespecífica aguda, artritis por gota aguda, osteoartritis post-traumática, sinovitis de osteoartritis y epicondilitis;

c) enfermedades relacionadas con el colágeno tales como lupus eritematoso sistémico y carditis reumática aguda;

d) afecciones dermatológicas tales como pénfigo, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, psoriasis y dermatitis seborreica;

e) estados alérgicos tales como las alergias estacionales o perennes, rinitis alérgica, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, enfermedad del suero y reacciones de hipersensibilidad a fármacos;

f) enfermedades y afecciones oftálmicas tales como úlceras corneales marginales alérgicas, herpes zoster oftálmico, inflamación del segmento anterior, uveítis posterior difusa y coroiditis, uveítis crónica, oftalmía simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis;

g) enfermedades respiratorias tales como sarcoidosis sintomática, síndrome de Loeffler, beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada y neumonitis por aspiración;

h) trastornos hematológicos tales como púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia secundaria, anemia hemolítica (autoinmune) adquirida, eritroblastopenia (anemia de glóbulos rojos), y anemia hipoplásica congénita (eritroide);

i) enfermedades neoplásicas tales como leucemia y linfoma;

j) estados edematosos tales como la inducción de diuresis o emisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, del tipo idiopático o de aquel debido al lupus eritematoso;

k) enfermedades gastrointestinales tales como colitis ulcerosa, enteritis regional, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable;

l) afecciones diversas tales como meningitis tuberculosa y triquinosis; y

m) afecciones neurológicas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, depresión mayor psicótica y neuropatía periférica.

Una afección mediada por la actividad del receptor de glucocorticoides también incluye el rechazo de trasplantes (por ejemplo, de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos cutáneos, homoinjertos cutáneos (tales como los empleados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra el hospedador, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y de tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma gangrenoso, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behçet o Sjörgen (ojos secos/boca seca), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alpecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, incluyendo hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía de sensibilidad al gluten (enfermedad celíaca), enfermedades inflamatorias tales como osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y/o un componente proliferativo tales como restenosis, estenosis y aterosclerosis.

Una afección mediada por la actividad del receptor de glucocorticoides incluye:

a) asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular, asma que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma bronquial atópico mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadero, asma intrínseco causado por alteraciones fisiopatológicas, asma extrínseco causado por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma no atópico, asma bronquial, asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alérgenos, asma inducido por el aire frío, asma ocupacional, asma infeccioso causado por bacterias, hongos, protozoos o infección viral, asma no alérgico, asma incipiente, síndrome sibilante infantil y bronquiolitis;

b) broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias menores y enfisema;

c) enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular, una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción irreversible, progresiva, de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), agravamiento de la hiper-reatividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de vías respiratorias que se asocia con la hipertensión pulmonar;

d) bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular, bronquitis que es un miembro seleccionado

del grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis croupus, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis estafilocócica o estreptocócica y bronquitis vesicular, lesión pulmonar aguda; y

- 5 e) bronquiectasis de todo tipo, etiología o patogénesis, en particular, la bronquiectasis que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en bronquiectasis cilíndrica, bronquiectasis saculada, bronquiectasis fusiforme, bronquiectasis capilar, bronquiectasis quística, bronquiectasis seca y bronquiectasis folicular.

- 10 Otra realización incluye el uso de un compuesto o una sal de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular, una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción irreversible, progresiva, de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), agravamiento de la hiper-reactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de vías respiratorias que se asocia con la hipertensión pulmonar; o asma de cualquier tipo, 15 etiología o patogénesis, en particular, asma que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma bronquial atópico mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadero, asma intrínseco causado por alteraciones fisiopatológicas, asma extrínseco causado por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma no atópico, asma bronquial, asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alérgenos, asma inducido por el aire frío, asma ocupacional, asma infeccioso causado por bacterias, hongos, protozoos o infección viral, asma no alérgico, asma 20 incipiente, síndrome sibilante infantil y bronquiolitis.

La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la inflamación en un sujeto.

- 25 La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento de afecciones tales como asma, dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, depresión mayor psicótica, neuropatía, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, uveítis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto.

La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto.

- 30 La artritis reumatoide se considera una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica que produce inflamación de las articulaciones que, en última instancia, se hinchan, se vuelven dolorosas y experimentan la degradación del cartílago, huesos y ligamentos de la articulación. Un resultado de la artritis reumatoide es la deformidad, inestabilidad y rigidez de la articulación, y cicatrización dentro de la articulación. Las articulaciones se deterioran a una velocidad muy variable. Muchos factores, incluyendo la predisposición genética, pueden influir en el patrón de la 35 enfermedad. Las personas con artritis reumatoide pueden tener un curso benigno, brotes ocasionales con largos períodos de remisión sin enfermedad, o una enfermedad que progrese de manera constante, que puede ser lenta o rápida. La artritis reumatoide puede comenzar súbitamente, con la inflamación de muchas articulaciones al mismo tiempo. Más a menudo, se inicia sutilmente, afectando gradualmente a diferentes articulaciones. Por lo general, la inflamación es simétrica, afectando a las articulaciones de ambos lados del cuerpo. Normalmente, primero se inflaman las pequeñas articulaciones de los dedos de las manos, dedos de los pies, las manos, los pies, las muñecas, los codos y los tobillos, seguidas de las rodillas y de las caderas. 40

- 45 Por lo general, el dolor asociado con la artritis reumatoide es dolor nociceptivo somático en las articulaciones. La inflamación de las muñecas puede pinzar un nervio y provocar entumecimiento y hormigueo debido al síndrome del túnel carpiano. Se pueden desarrollar quistes detrás de las rodillas afectadas, pudiendo romperse y provocar dolor e hinchazón en la parte inferior de la pierna.

La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento de la dermatitis en un sujeto.

La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto.

- 50 La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento del asma en un sujeto.

La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto.

- 55 La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en la mitigación de los efectos secundarios asociados con la modulación del receptor de glucocorticoides.

La presente invención incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para

su uso en la mitigación de los efectos secundarios asociados con el tratamiento con prednisolona.

La presente invención comprende además un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención para su uso en el tratamiento de las afecciones, enfermedades y trastornos anteriormente mencionados en un sujeto o un sujeto susceptible a padecer dicha afección.

- 5 En una realización, el tratamiento anteriormente mencionado es un tratamiento preventivo.

En una realización, el tratamiento anteriormente mencionado es un tratamiento paliativo.

En una realización, el tratamiento anteriormente mencionado es un tratamiento restaurador.

E. Dosificación y administración

- 10 Para seleccionar la forma de dosificación y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta, se pueden evaluar las propiedades biofarmacéuticas, tales como la solubilidad y la estabilidad en solución (a través del pH), así como la permeabilidad de los compuestos o de las sales de la invención.

Las dosis para los compuestos o las sales de la invención varían de 0,1 mg a 100 mg para la administración oral, y las dosis varían de 2 mg o menos para la administración inhalada. La dosis se puede administrar en una sola dosis, o en dos o más dosis divididas, pudiendo estar fuera del intervalo típico dado en el presente documento.

- 15 Las dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. Las dosis y la pauta de dosificación dependen del sujeto y de una variedad de afecciones que pueden afectar a la dosificación (edad, sexo, peso corporal, etc.). Un médico u otro profesional de la medicina podrán determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso esté fuera de dicho intervalo, tales como los bebés y los ancianos.

Administración oral

- 20 Los compuestos de la invención y sus sales se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto o la sal entre en el tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto o la sal entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

- 25 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen los sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multiparticulados o nanoparticulados, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las rellenas de líquido); comprimidos masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizados; y parches bucales/mucoadhesivos. Además, el compuesto o las sales de la invención se pueden administrar en forma de dispersión seca para pulverización.

- 30 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blancas o duras (elaboradas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y, por lo general, comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, procedente de un saquito.

- 35 Los compuestos de la invención y sus sales también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida y de desintegración rápida tales como aquellas descritas en "Expert Opinion in Therapeutic Patents", 11(6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

- 40 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más normalmente, del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen en general un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación. Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidratada, 45 monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado. Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del 50

comprimido.

En general, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, del aproximadamente 10 % en peso al aproximadamente 90 % en peso de aglutinante, del aproximadamente 0 % en peso al aproximadamente 85 % en peso de diluyente, del aproximadamente 2 % en peso al aproximadamente 10 % en peso de disgregante y del aproximadamente 0,25 % en peso al aproximadamente 10 % en peso de lubricante.

Las formulaciones sólidas para la administración oral se pueden formular para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.106.864. En "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma *et al* (2001), se encuentra información de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas.

Los intervalos de dosis para la administración oral también incluyen de 0,1 mg a 80 mg, de 15 mg a 80 mg, de 0,1 mg a 25 mg.

Administración parenteral

Los compuestos y las sales de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. El Ejemplo 2 se podría administrar en el torrente sanguíneo. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen el intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen los inyectores de aguja (que incluyen las microagujas), los inyectores exentos de aguja y las técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de manera más adecuada como solución no acuosa estéril o como forma seca para su uso en combinación con un vehículo adecuado tal como agua estéril no pirogénica.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede realizar fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de la presente invención y de sus sales usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Así pues, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de una suspensión o en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares recubiertas de fármacos, y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármacos.

Administración tópica

Los compuestos o las sales de la invención también se pueden administrar por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica en la piel o la mucosa. El Ejemplo 1 se podría administrar en la piel. Las formulaciones tópicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración (véase, por ejemplo, *J. Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999)).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para la administración tópica se pueden formular para su liberación inmediata y/o modificada. Las

formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Administración inhalada/intranasal

Los compuestos o las sales de la invención también se pueden administrar intranasalmente o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípido tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador en aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador (preferentemente, un atomizador que use electrodinámica para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, el atomizador o el nebulizador contiene una solución o una suspensión del/de los compuesto/s de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación extendida del principio activo, uno o varios propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico. Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza en un tamaño adecuado para la administración por inhalación (normalmente, inferior a 5 micrómetros). Esto se puede realizar mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluidizado, procesado mediante fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Se pueden formular cápsulas (por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferentemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador usando la electrohidrodinámica puede comprender un compuesto de la presente invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal se pueden formular para su liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de los inhaladores de polvo seco y los aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Por lo general, las unidades de acuerdo con la invención se disponen para administrar una dosis medida o "pulsación" que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los intervalos de dosis para la administración inhalada varían de 2 mg a menos o 1 mg a menos.

Combinación

Los compuestos o las sales de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, tales como un fármaco. El compuesto de la presente invención o la sal del mismo se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes que uno o más de otros agentes terapéuticos.

Por ejemplo, "en combinación" incluye: la administración simultánea de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan conjuntamente en una sola forma de dosificación que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho sujeto; la administración sustancialmente simultánea de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto en necesidad de tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que son tomadas sustancialmente a la vez por dicho sujeto, mediante lo que dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho sujeto; la administración secuencial de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que son tomadas de manera consecutiva por dicho sujeto con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, mediante lo que dichos componentes se liberan en momentos sustancialmente diferentes a dicho sujeto; y la administración secuencial de dicha combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan conjuntamente en una sola forma de dosificación que libera dichos componentes de una manera controlada, mediante lo que son administrados simultánea, consecutiva y/o solapadamente al mismo tiempo y/o en momentos diferentes por dicho sujeto, donde cada parte se puede administrar bien por la misma vía o por vías diferentes.

Por ejemplo, los compuestos o las sales de la presente invención se pueden usar en combinación, parcial o totalmente, además de otros agentes antiinflamatorios. Los ejemplos de agentes farmacéuticos que se pueden usar en combinación con los compuestos y las sales descritos en el presente documento incluyen inhibidores de TNF- α , inhibidores de COX-2, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de PDE4, inhibidores antihistamínicos H₁, antagonistas del receptor de H₂ gastroprotector, miméticos de tipo factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), inhibidores de las metaloproteasas de la matriz, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de p38, inhibidores de P2X7, inhibidores de α 2 Δ , agentes antivirales y otros agentes descritos en las páginas 32-38 del documento WO 2004/005229.

F. Uso en la preparación de una composición o medicamento

En una realización, la presente invención comprende procedimientos de preparación de una composición o un medicamento que comprende los compuestos o las sales de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor de glucocorticoides.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos o sales de la presente invención en la preparación de una composición o un medicamento para la inflamación, afección relacionada con la inflamación, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad de Alzheimer.

La presente invención también incluye el uso de uno o más compuestos o sales de la presente invención para la preparación de una composición o un medicamento para tratar una o más afecciones que se detallan en el apartado de Procedimientos.

G. Esquemas

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en los esquemas sintéticos generales y los procedimientos experimentales detallados a continuación. Las reacciones de los procedimientos sintéticos del presente documento se llevan a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la materia de la síntesis orgánica, siendo dichos disolventes adecuados, en general, cualquier disolvente que sea sustancialmente no reactivo con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se lleven a cabo las reacciones. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. En función de la etapa de reacción concreta, se pueden seleccionar los disolventes adecuados para una determinada etapa de reacción.

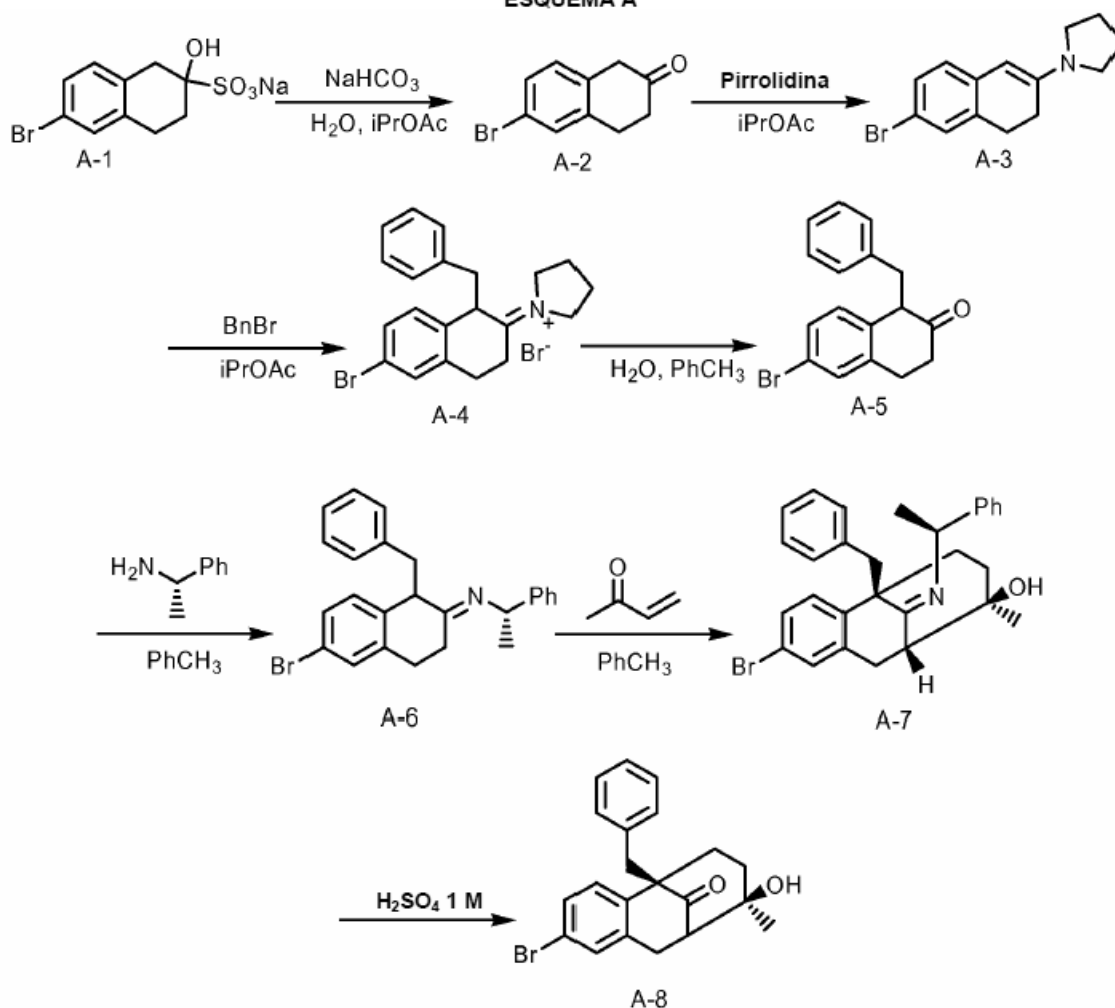
La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y la desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, así como la selección de los grupos protectores apropiados pueden ser fácilmente determinadas por cualquier experto en la materia. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", III. Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia.

Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede controlar por medios espectroscópicos tales como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía de capa fina.

Los materiales de partida usados en el presente documento bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos sintéticos habituales.

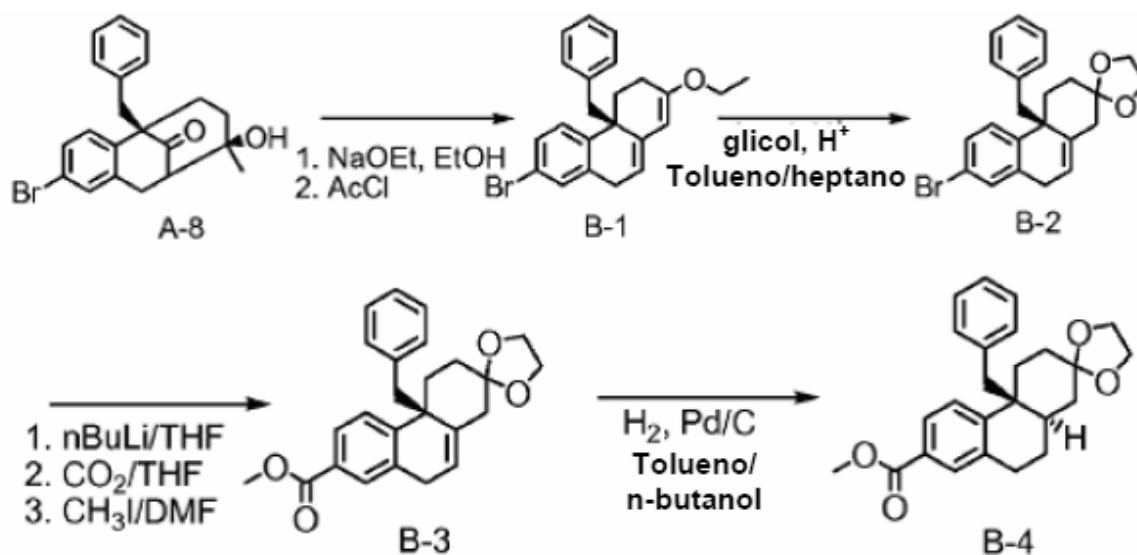
Se presentan los esquemas sintéticos generales a efectos ilustrativos, y no pretenden ser limitantes.

ESQUEMA A



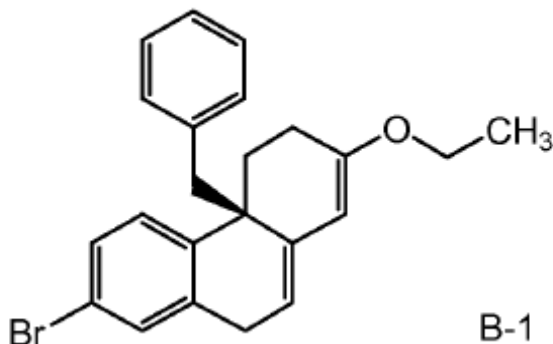
La 1(R)-bencil-5-bromo-9(S)-hidro-10(R)-hidroxi-10(R)-metil-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trien-13-ona de Fórmula A-8 se preparó usando el protocolo descrito en el Esquema A, que se desvela de manera general en el documento WO 00/66522. Ph representa fenilo. Bn representa bencilo. El Compuesto A-1 se puede adquirir comercialmente (por ejemplo, Sanmar, Vuf, Kingchem). El Compuesto A-2, 6-bromo-3,4-dihidro-2(1H)-naftalenona (*Chem. Abstr. Reg.* N° 4133-35-1), se puede preparar según lo descrito en *Org. Syn.* 1971, 51, 109-112. El Compuesto A-3, 1-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-pirrolidina (*Chem. Abst. Reg.* N° 863925-40-0), según lo descrito en el documento WO 2007/105053 (McHardy *et al.*). El Compuesto A-4, bromuro de 1-[6-bromo-3,4-dihidro-1-(fenilmetil)-2-(1H)-naftalenidilen]-pirrolidinio (*Chem. Abstr. Reg.* N° 418772-22-2) también se describe en el documento US 2002/0107235 (Liu *et al.*) y la patente de EE.UU. N° 6.852.719 (Liu *et al.*).

ESQUEMA B

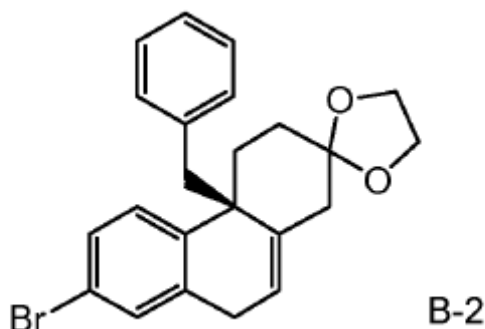


El compuesto B-1, 7-bromo-2-etoxi-3,4,4a,9-tetrahydro-4a-(fenilmetil)-(4aS)-fenantreno, se puede preparar como se describe en las solicitudes de patente europeas EP 1201649 y EP 1201660 (tanto a Liu *et al.*) y EP 1201665 (Murry *et al.*).

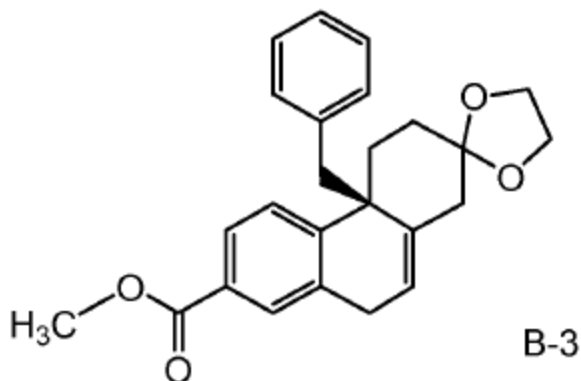
5 **Preparación 1: (S)-4α-bencil-7-bromo-2-etoxi-3,4,4α,9-tetrahidrofenantreno**



Se disolvió el material de partida A-8 (450 g; 1,17 mol) en etanol (4,5 l) a temperatura ambiente. Se añadió etóxido de sodio al 21 % en etanol (44 ml; 0,12 mol) y se calentó la mezcla a reflujo durante tres h. Una vez consumido el material de partida A-8, se enfrió la mezcla de reacción hasta -25 °C. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (250 ml; 3,51 mol) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura cerca de -25 °C. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla hasta 0 °C y se mantuvo a esa temperatura hasta que se hubo consumido la enona intermedia. En este momento, la mezcla era una suspensión. Se añadió etóxido de sodio al 21 % en etanol (1,31 l; 3,51 mol) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura entre -5 °C y 5 °C. Si la mezcla no era básica, se añadió más etóxido de sodio. Se aumentó la temperatura de la mezcla hasta 25 °C y luego se diluyó con agua (5,9 l). Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con agua (3 veces). El compuesto del título (440 g; 85 % de superficie) se obtuvo en forma de un sólido de color beis. RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 1,27 (t, 3H), 1,65 (dt, 1H), 2,06 (d, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,85 (c, 2H), 5,45 (m, 2H), 6,44 (d, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H).

Preparación 2: (S)-4 α -bencil-7-bromo-2,2-(1,2-etilenodioxi)-1,2,3,4,4 α ,9-hexahidrofenantreno

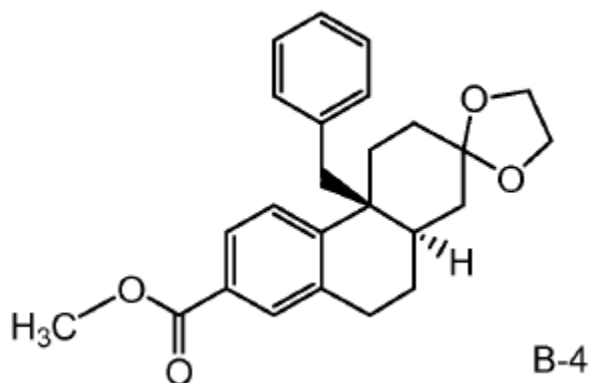
Se disolvió el (S)-4 α -bencil-7-bromo-2-etoxi-3,4,4 α ,9-tetrahidrofenantreno (1.270 g; 3,2 mol; 85 % de superficie, que se puede preparar como se describe en la Preparación 1) en tolueno (6,45 l). Se añadieron el etilenglicol (898 ml; 16,1 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (6,1 g; 0,03 mol), y se calentó la reacción a reflujo. Se destiló el disolvente (1 l) de la mezcla y se reemplazó por tolueno recién preparado (1 l). Se repitió dicho proceso de destilación dos veces más. Se añadió más ácido *p*-toluenosulfónico (6,1 g) cada vez que se añadió tolueno recién preparado. Durante la reacción, se formaron dos productos intermedios (detectados por CL), pues el sustrato se convirtió en producto. El punto final de la reacción fue un punto de equilibrio entre los dos productos intermedios y el producto. Una vez alcanzado el punto final, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con NaOH 0,5 M (2 l). Se separaron las fases rápidamente, siendo ambas oscuras, con una pequeña capa de tela. Se lavó la mezcla con agua (2 l). Las fases se separaron muy lentamente. Se secó la mezcla por destilación azeotrópica. Se añadió metanol (4 l) a la mezcla y se destiló el disolvente (4 l) en la mezcla. Se repitieron la adición de metanol y la destilación del disolvente dos veces más. Se añadió metanol a la mezcla y se produjo la precipitación unos cuantos minutos después. Se añadió más metanol (4 l) a la mezcla y luego se llevó a reflujo. Tras 30 minutos, se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con metanol enfriado (2 x 2 l). Se secó el sólido en un horno de vacío a 65 °C. El compuesto del título (882 g; 98 % de superficie) se obtuvo en forma de un sólido de color beis. RMN de ^1H (DMSO) δ ppm: 1,71 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,31 (dd, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,86 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H).

Preparación 3: (S)-metil-4 β -bencil-7,7-(1,2-etilenodioxi)-4 β ,5,6,7,8,10-hexahidrofenantreno-2-carboxilato

Se disolvió el (S)-4-bencil-7-bromo-2,2-(1,2-etilenodioxi)-1,2,3,4,4 α ,9-hexahidrofenantreno (719 g; 1,75 mol, que se puede preparar como se describe en la Preparación 2) en tetrahidrofurano (7,19 l) y se enfrió hasta -70 °C. Se añadió el *n*-butil-litio 1,6 M en hexano (2.270 ml; 2,27 mol) a una velocidad de manera que la temperatura se mantuvo por debajo de -60 °C. Tras la adición, se mantuvo la mezcla durante 15 minutos más. Se añadió dióxido de carbono (108 g; 2,45 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -60 °C. Tras la adición, se mantuvo la mezcla durante 15 minutos más. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se destiló el disolvente (7 l) en la mezcla a presión atmosférica. Se añadió DMF (7 l) a la mezcla. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (152 ml; 2,45 mol) y se mantuvo la mezcla hasta que la reacción se hubo completado (~1 hora). Se calentó la mezcla hasta 70 °C y se destiló el disolvente reduciendo gradualmente la presión hasta 9,33 kPa. Una vez finalizada la destilación, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (6,5 l) lentamente a la mezcla para hacer precipitar el producto. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con agua (3 veces). Se secó el sólido sobre el filtro. Se obtuvo el producto en bruto (736 g; 74 % de superficie) en forma de un sólido de color beis. Se purificó el producto mediante cromatografía. Se obtuvieron 463 g de producto de la cromatografía. Se separó este material del *n*-heptano (6130 ml). Se obtuvieron 394 g del compuesto del título. Se obtuvieron otros 70 g del compuesto del título del licor madre mediante cromatografía. RMN de ^1H (DMSO) δ

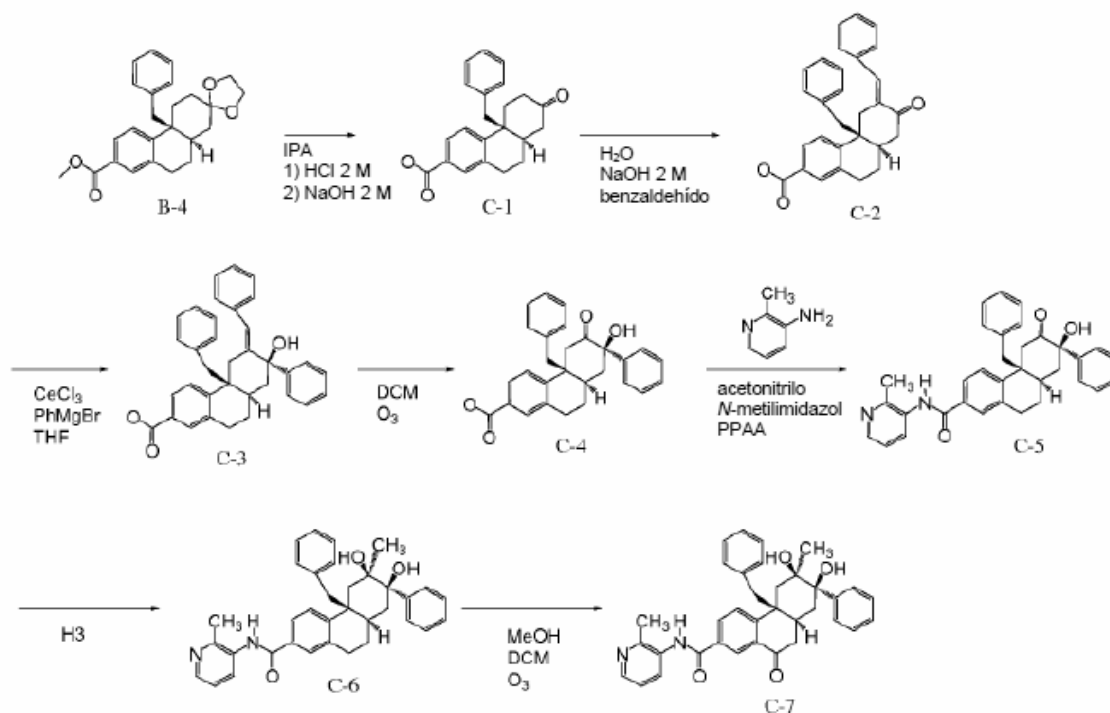
ppm: 1,74 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,33 (dd, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,87 (m, 7H), 5,49 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H).

Preparación 4: (4βS,8αR)-metil-4β-bencil-7,7-(1,2-etilenodioxi)-4β,5,6,7,8,8α,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato

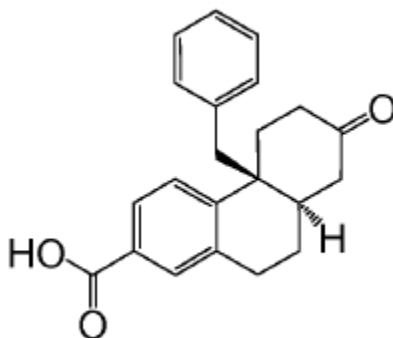


Se disolvieron el (S)-metil-4β-bencil-7,7-(1,2-etilenodioxi)-4β,5,6,7,8,10-hexahidrofenantreno-2-carboxilato (201 g; 0,515 mol, que se puede preparar como se describe en la Preparación 3) y 50 ml de etilenglicol en tolueno (2,0 l) en un autoclave. A esto, se añadieron 10 gramos de un Pd/C al 5 % (catalizador seco). A continuación, se selló el autoclave y se purgó con nitrógeno (tres ciclos) seguidos de hidrógeno (tres ciclos). La reacción se realizó durante 18 horas con una presión de 551,58 kPa y temperatura de 50 °C. Análisis de HPLC para la finalización y la selectividad (las selectividades típicas son: 95 a 5, *trans* con respecto a *cis*). Se filtró la suspensión a través de Celite® para retirar el catalizador y se concentró la solución de tolueno a 50 °C al vacío hasta aproximadamente 200 ml. Todavía a 50 °C, se añadió 1 l de 1-butanol y se calentó la solución hasta 60 °C hasta que se volvió transparente. Tras enfriar, se aisló el compuesto del título sólido resultante por filtración al vacío (196 gramos, 97 %). *Trans* con respecto a *cis* de 95,75 a 4,24). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,79 (s a, 1H, Ar-H), 7,47 (d, *J* = 9 Hz, 1H, Ar-H), 7,13-7,05 (cm, 3H, Ar-H), 6,56-6,53 (cm, 2H, Ar-H), 6,43 (d, *J* = 9 Hz, 1H, Ar-H), 4,04-3,93 (cm, 4H, 2-CH₂), 3,89 (s, 3H, CH₃), 3,08-3,03 (cm, 3H, CH₂, CH-*H*), 2,63 (d, *J* = 15 Hz, CH-*H*), 2,22-1,72 (cm, 8H, 4-CH₂), 1,57 (cm, 1H, CH-*H*).; RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 167,7; 149,2; 137,7; 136,4; 131,1; 130,5; 127,8; 127,7; 127,4; 126,3; 125,5; 108,9; 64,6; 64,5; 52,1; 40,5; 39,8; 38,3; 35,8; 31,6; 30,3; 27,9; 24,6.

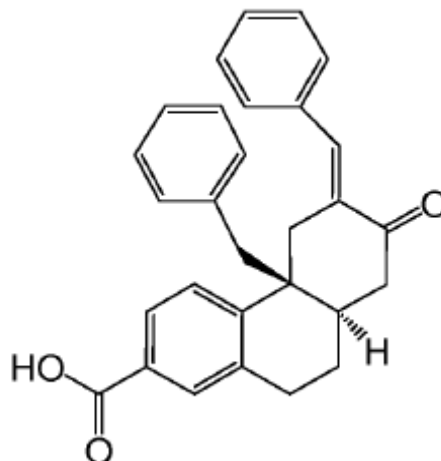
ESQUEMA C



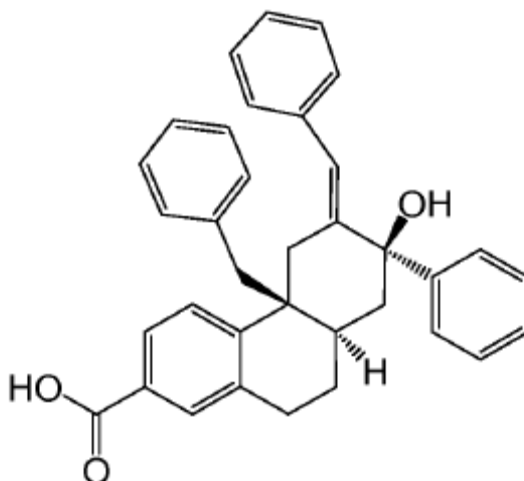
Preparación 5: ácido (4bS,8aR)-4b-bencil-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico



- Se mezclaron (4bS,8aR)-metil-4b-bencil-7,7-(1,2-etilenodioxi)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxilato (10 g, 25,5 mmol), IPA (75 ml) y HCl 2 M acuoso (25 ml, 51,0 mmol) y se calentaron a reflujo. La mezcla se volvió homogénea durante el calentamiento. Se mantuvo la mezcla a reflujo hasta que el cetal se hubo hidrolizado (aproximadamente 30-45 min). Se detuvo la reacción con aproximadamente el 3 % del cetal restante. Se añadió NaOH 2,5 M (40 ml, 101,9 mmol) a la mezcla y se siguió calentando. Se mantuvo la mezcla a reflujo hasta que el éster se hubo hidrolizado (aproximadamente 30 min). Se añadió HCl 2 M acuoso (40 ml) y se enfrió la mezcla hasta 40 °C. Cuando se añadió el ácido, se formaron dos fases líquidas. Se añadieron cristales de siembra para iniciar la cristalización. Se añadió más HCl 2 M acuoso (40 ml) 30 minutos después de haberse iniciado la cristalización. Se enfrió la mezcla hasta 20 °C y se mantuvo durante 60 minutos. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con agua. Se secó el sólido en un horno de vacío a 70 °C. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (7,86 g, rendimiento del 92 %). RMN de ¹H (DMSO) δ 1,50 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 3,00 (m, 3H), 4,30 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 7,10 55 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Preparación 6: ácido (4b*R*,6*E*,8a*R*)-4b-bencil-6-benciliden-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico

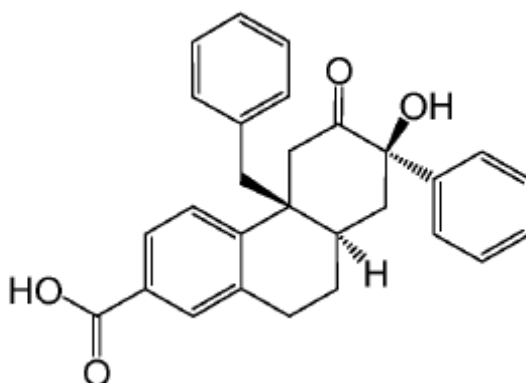
Se suspendió ácido (4b*S*,8a*R*)-4b-bencil-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (6,5 g, 19,44 mmol) en agua (65 ml). Se añadió NaOH 2,5 M (11,7 ml, 29,16 mmol) seguido de benzaldehído (2,16 ml, 21,38 mmol). Con el tiempo (a 50 °C durante 4 horas o a 25 °C durante una noche) la mezcla se volvió homogénea. La reacción se consideró completa cuando quedaba menos del 2 % de ácido (4b*S*,8a*R*)-4b-bencil-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (Preparación 5). Se enfrió la mezcla hasta 25 °C si todavía no estaba a 25 °C. Se añadió EtOAc (65 ml) a la mezcla, seguido de HCl 2 M acuoso (29 ml). La cristalización se produjo normalmente durante la adición del ácido y poco tiempo después. Se agitó la mezcla durante 60 minutos. Se añadió heptano (65 ml), y se agitó la mezcla durante 60 minutos más. No hizo falta separar la fase acuosa; se filtró toda la mezcla y se lavó el sólido con agua seguida de heptano. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (6,55 g, rendimiento del 80 %). RMN de ¹H (DMSO) δ 1,70 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,50 (d, 1H), 6,15 (d, 2H), 6,25 30 (d, 1H), 6,70 (t, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,70 (d, 2H), 12,75 (s, 1H).

Preparación 7: ácido (4b*R*,6*E*,7*S*,8a*R*)-4b-bencil-6-benciliden-7-hidroxi-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico

Se mezcló cloruro de cerio (III) (5,00 g, 20,29 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 50 °C durante 16 horas. Se controló internamente la temperatura de la reacción con un JKEM. Se enfrió la solución lechosa de color blanco resultante hasta -75 °C y se agitó vigorosamente. Se cargó la suspensión fría con bromuro de fenilmagnesio (1,0 M en THF, 19,1 mmol) gota a gota durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Se mantuvo la solución a -73 °C durante 15 minutos y se añadió una solución de ácido (4b*R*,6*E*,8a*R*)-4b-bencil-6-benciliden-7-oxo-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (3,5 g, 8,311 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. Se obtuvo una EM-HPLC y se indicó el material de partida restante. Se mezcló la reacción durante 3 horas más y se obtuvo una EM-HPLC, y

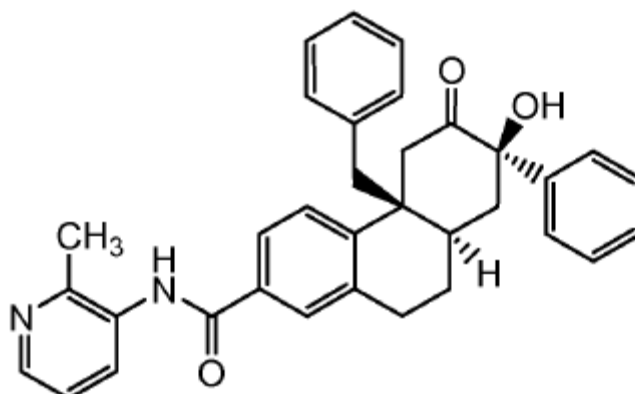
quedó material de partida. Se añadieron 2 ml más de solución de bromuro de bencilmagnesio (2,0 mmol) durante 10 minutos y se obtuvo una EM-HPLC. Se añadió 1 ml más de solución de bromuro de bencilmagnesio (1,0 mmol) durante 10 minutos y se obtuvo una EM-HPLC. Se mezcló la solución durante 30 minutos a -73 °C y se dejó calentar hasta 10 °C, para luego enfriar hasta 0 °C. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de KHSO₄ en gotas, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se añadió un total de 50 ml de la solución saturada. Se formaron sólidos en la solución y se retiraron mediante filtración al vacío. Se lavó la torta del filtro con tetrahidrofurano (40 ml) y agua (40 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con cloruro de amonio saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida. Se comprobó la capa acuosa mediante EM-HPLC, y no contenía ningún producto. Se extrajo el residuo en metanol (15 ml) y se añadió agua. La solución se volvió lechosa y finalmente se formó un precipitado. Se añadieron pequeñas cantidades de metanol y agua para mejorar la calidad y la cantidad del precipitado. Se recogieron los sólidos mediante filtración al vacío y se secaron al aire durante aproximadamente 2 horas. Se obtuvieron 3,4 gramos del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro en un rendimiento del 81 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,65 (1H, s), 7,44-7,56 (7H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,30 (2H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,12-7,22 (2H, m), 6,78 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 6,50 (2H, t, *J* = 7,8 Hz), 6,12 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 5,86 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 5,44 (1H, s), 3,61 (1H, d, *J* = 14,2 Hz), 2,96 (1H, dd, *J* = 17,6; 7,9 Hz), 2,80-2,91 (1H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,08 (1H, t, *J* = 13,3 Hz), 1,82-1,93 (1H, m, *J* = 13,2 Hz), 1,75-1,82 (1H, m), 1,59-1,74 (2H, m); EMCL, *t*_r = 3,77 minutos (acetonitrilo del 5 al 95 %/agua durante 5 minutos a 1 ml/min, a 254 nm, a 50 °C).

Preparación 8: ácido (4b*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-7-hidroxi-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico



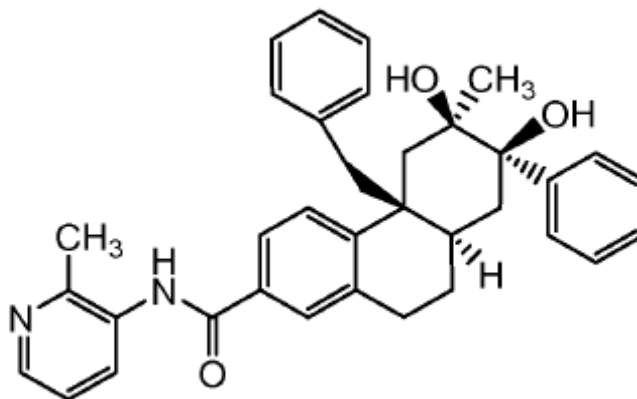
Se disolvió ácido (4b*R*,6*E*,7*S*,8a*R*)-4b-bencil-6-benciliden-7-hidroxi-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (37,7 g, 75,7 mmol) en 1.200 ml de cloruro de metileno. Se enfrió la reacción hasta -78 °C y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A continuación, se burbujeó ozono a través de la mezcla y apareció un tinte azulado. Se burbujeó el ozono de manera continua a través de la reacción durante 3 horas. A la hora se obtuvo una EM-HPLC, quedando material de partida. Se prosiguió la carga de ozono. A las 2 horas, se obtuvo una EM-HPLC, quedando material de partida. Se prosiguió la carga de ozono. A las 3 horas, se obtuvo una EM-HPLC. El consumo de material de partida no cambió. Se detuvo el ozono y se burbujeó nitrógeno a través de la reacción hasta que se disipó el color azul. Se añadieron dimetilsulfuro (20 ml) y metanol (20 ml), y se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el aceite espeso resultante en acetato de etilo (100 ml). Se añadieron heptanos (100 ml) a la solución y se hizo girar la mezcla. La solución resultante era ligeramente turbia. Se almacenó la solución a temperatura ambiente durante una noche sin agitación. Se formaron cristales de color blanco. Se recogieron 5,7 gramos de cristales. Se obtuvieron una EM-HPLC y RMN de ¹H. Se retiró el disolvente de los licores madre. Se obtuvieron 44 gramos de un aceite de color marrón anaranjado. Se obtuvo una EM-HPLC. Se purificó el licor madre utilizando cromatografía de fase inversa preparativa, proporcionando 22 g más del compuesto del título para una extracción total de 27,5 g en un rendimiento del 85 %. MH⁺ [*m/z*] 501 M+Na [*m/z*] 523 ; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 (s, 4H) 2,10-2,21 (m, 3H) 2,51 (c, 3H) 2,73-2,85 (m, 4H) 2,96-3,10 (m, 3H) 6,15 (dd, 1H) 6,60 (dd, 2H) 7,09-7,15 (m, 3H) 7,25 (d, 1H) 7,30 (d, 1H) 7,34-7,40 (m, 4H) 7,69 (s, 1H).

Preparación 9: (4b*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-7-hidroxi-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



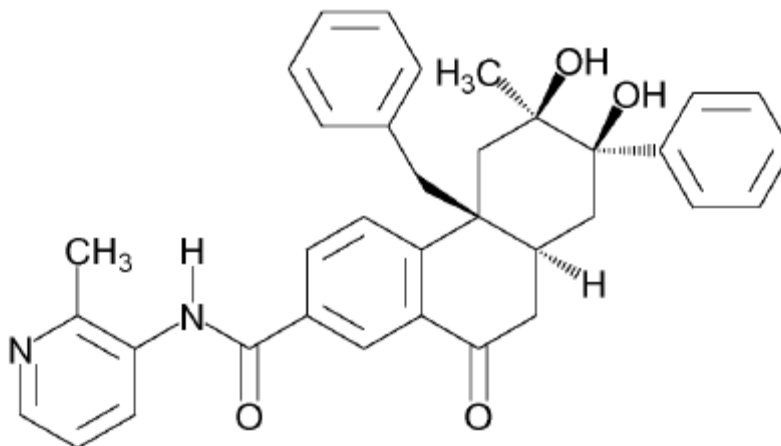
Se disolvieron ácido (4b*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-7-hidroxi-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxílico (21 g, 49,2 mmol), 3-amino-2-picolina (5,8 g, 52,2 mmol) y 1-metilimidazol (20 ml, 246,2 mmol) en acetonitrilo anhidro (105 ml). Se añadió lentamente anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (47 ml, 78,8 mmol) para controlar la exoterma suave. Se agitó la mezcla a 25 °C hasta que la reacción se hubo completado (menos de una hora). Se añadió acetato de etilo (86 ml) a la mezcla. Se lavó la mezcla con agua (4 x 100 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄ y se concentró hasta la sequedad. Se obtuvo el compuesto del título (22,3 g, rendimiento del 89 %) en forma de una espuma de color amarillo claro. RMN de ¹H (DMSO) δ 1,95 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,05 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

Preparación 10: (4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama, se añadió la (4b*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-7-hidroxi-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-6-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida (0,28 g, 0,54 mmol) en THF (5 ml). Se enfrió la solución hasta -17 °C en un baño de hielo y acetona. A la reacción, se añadió MeLi*LiBr (0,1 ml). Tras una hora, la EMCL indicó que quedaba material de partida, por lo que se añadieron 0,15 ml más de agua. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Según la HPLC, quedaba el 2,5 % de material de partida. A la reacción, se añadió NH₄Cl lentamente y se observó la desgasificación. Se diluyó la reacción hasta 125 ml con acetonitrilo y agua. Se purificó la reacción mediante cromatografía de fase inversa, y luego se liofilizó. Se disolvió el polvo seco resultante en acetonitrilo y, de nuevo, en agua con dos gotas de HCl concentrado. Se liofilizó la solución hasta la sequedad. Esto proporcionó el producto del título (231,4 mg) en forma de la sal de HCl en un rendimiento del 73 %. EMBR (EN+) 533,1; RMN de ¹H (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,23-1,28 (m, 3H) 1,53-1,62 (m, 1H) 1,90-2,20 (m, 3H) 2,70-2,74 (m, 3H) 2,84 (d, *J* = 14,90 Hz, 1H) 2,92-3,22 (m, 2H) 3,28-3,40 (m, 4H) 3,91 (d, *J* = 12,08 Hz, 1H) 6,50 (d, *J* = 8,26 Hz, 2H) 6,84-6,92 (m, 2H) 6,99-7,10 (m, 3H) 7,13-7,29 (m, 3H) 7,45 (dd, *J* = 8,15; 1,91 Hz, 1H) 7,56-7,65 (m, 2H) 7,77 (d, *J* = 1,81 Hz, 1H) 7,88 (dd, *J* = 8,26; 5,84 Hz, 1H) 8,51-8,63 (m, 2H).

Ejemplo 1: (4*bR*,6*R*,7*R*,8*aS*)-4*b*-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida



Se disolvió una muestra de (4*bR*,6*R*,7*R*,8*aR*)-4*b*-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-fenil-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida (2.200 mg, 4,130 mmol) sólida a temperatura ambiente en una solución de cloruro de metileno (10 ml) y metanol (100 ml). Se trató esta solución resultante con una solución de 10 ml de HCl 2 N en MeOH, y se agitó durante 10 minutos más. En este momento, se examinó la solución de reacción a simple vista para asegurarse de que todos los sólidos se habían disueltos, y luego se enfrió hasta -78 °C. Se trató la solución enfriada con una corriente constante de ozono (caudal de 5 cm³, generado usando un generador Azcozon, AZCO Industries Ltd., modelo N° RMU16-8 con la presión de O₂ fijada en 206,84 kPa). Tras cinco horas de flujo constante de ozono, la reacción casi se había completado hasta obtenerse el compuesto del título deseado según el análisis de EMCL (EMBR M+H: 547,2 uma). La solución había adquirido un color azul intenso. Se purgó la solución de reacción fría con nitrógeno durante 5 minutos para disipar la mayor parte del ozono, y la reacción adoptó un color significativamente menos azul. En este momento, se añadieron 20 ml de dimetilsulfuro de manera que no se elevó la temperatura de reacción interna por encima de -70 °C. A esto, le siguió la retirada del baño de refrigeración, y se dejó que la reacción se calentara por sí sola hasta la temperatura ambiente (1 hora), y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas más. En este momento, se concentró la solución de reacción hasta obtenerse un residuo y se disolvió en 25 ml de THF, y luego se sometió la solución de THF resultante directamente a cromatografía de fase inversa C-18 (gradiente de 15 minutos, fase móvil de acetonitrilo al 5 % hasta fase móvil de acetonitrilo al 95 % y agua). Se filtró el compuesto del título resultante a través de una resina de intercambio (StratoSphere SPE, PL-HCO₃ MP-Resin, producto N° 3540-C603) para retirar cualquier sal de TFA y proporcionar el producto del título en forma de su compuesto precursor. Se hizo cristalizar el sólido resultante mediante el siguiente procedimiento. Se suspendió el sólido con MeOH (7 ml), se recogieron los sólidos tras 1 hora y se lavaron con 2 ml más de MeOH, obteniéndose 1.802 mg del compuesto del título, 79 %. Los datos analíticos son los siguientes: RMN de ¹H (500 MHz, D₆ DMSO) δ ppm 1,18 (s, 3H) 1,51 (dd, *J* = 12,66, 1,96 Hz, 1H) 1,99 (d, *J* = 14,96 Hz, 1H) 2,40 (dd, *J* = 18,88; 4,85 Hz, 1H) 2,43-2,49 (m, 1H) 2,49 (s a, 3H), 2,56 (t, *J* = 12,82 Hz, 1H) 2,61 (d, *J* = 12,53 Hz, 1H) 2,75 (d, *J* = 15,12 Hz, 1H) 2,92 (dd, *J* = 18,59; 12,74 Hz, 1H) 4,05 (d, *J* = 12,45 Hz, 1H) 6,65 (d, *J* = 8,27 Hz, 1H) 6,79 (dd, *J* = 7,69; 1,59 Hz, 2H) 7,05-7,13 (m, 3H) 7,15-7,21 (m, 1H) 7,25 (t, *J* = 7,69 Hz, 2H) 7,49 (dd, *J* = 7,94; 5,10 Hz, 1H) 7,62 (dd, *J* = 7,44; 1,25 Hz, 2H) 7,87 (dd, *J* = 8,23; 2,13 Hz, 1H) 8,01 (dd, *J* = 7,78; 1,00 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J* = 5,01; 1,50 Hz, 1H) 8,54 (d, *J* = 2,09 Hz, 1H) 10,18-10,58 (m, 1H, NH). Dependiente del contenido de agua de DMSO, se pueden observar dos protones OH a 4,78 y 5,44 ppm. EMAR *m/z* 547,2619 (C₃₅H₃₅N₂O₄: calculada para M+H, 547,2591).

I. Datos biológicos

Sangre entera humana inducida por lipopolisacáridos (LPS)

Se extrajo sangre venosa de donantes humanos en alícuotas de 10 ml en tubos que contenían heparina de sodio (BD Vacutainer de Becton Dickinson y Company, Franklin Lakes, N.Y.). Se añadió la sangre a placas de cultivo tisular de 96 pocillos de fondo redondo de poliestireno estériles (Corning Costar) a 180 µl/pocillo. Se dispuso la sangre en una incubadora humidificada a 37 °C con CO₂ al 5 % mientras se preparaban los compuestos (casi 60 minutos).

Se prepararon los compuestos a partir de soluciones madre 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich). Se diluyó el compuesto madre en DMSO, dando una concentración de partida apropiada, luego se diluyó en serie 1/3 en DMSO (es decir, 15 µl de compuesto + 30 µl de DMSO), tras lo que se diluyó cada dilución en serie 1/167 en solución de vehículo (DMSO al 2 % en solución tamponada de fosfato [solución salina tamponada con fosfato de

Dulbecco sin cloruro de calcio y sin cloruro de magnesio, Invitrogen Corporation, Carlsbad CA). Se añadió compuesto o vehículo a la sangre en alícuotas de 10 µl por triplicado, omitiendo los pocillos del exterior para reducir al mínimo los posibles efectos de los bordes. La concentración final más alta de cada compuesto del ensayo varió de 3 a 0,3 µM. La concentración final de DMSO del ensayo fue del 0,1 %. Se sometió la placa que contenía las muestras a suaves movimientos vorticiales para mezclar y se volvió a introducir en la incubadora. Se diluyó solución madre de LPS (serotipo 0111:B4 de *E. coli*, Sigma-Aldrich), se almacenó en alícuotas de 100 µg/ml en RPMI a -20 °C, de diluyó 1/50 en RPMI, formando una solución madre de trabajo. Tras 60 minutos de incubación, se añadieron 10 µl de la solución madre de LPS de trabajo preparada a la sangre hasta una concentración final de 100 ng/ml. Los pocillos para su uso como control negativo recibieron medios de RPMI sin LPS. Se volvió a someter la placa de nuevo a suaves movimientos vorticiales y se incubaron las placas por la noche durante 22 horas. Tras la incubación, se centrifugó la sangre a 1.500 x g durante 5 minutos y se retiró el plasma bien para congelarlo a -20 °C o para analizar la liberación de citocinas.

Medición y análisis de la liberación de citocinas

Se midieron los niveles de proteínas IL-1β, IFNγ y TNFα usando kits de ensayo Meso Scale (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, EE.UU.). Se dejó que los reactivos alcanzaran la temperatura ambiente. Se bloquearon las placas Meso Scale con 150 µl de diluyente B de bloqueo Meso Scale, y se agitaron suavemente a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se lavaron las placas tres veces con tampón de lavado (PBS, Invitrogen Corporation, con Tween-20 al 0,05 %, Sigma-Aldrich). Se prepararon los calibradores para las curvas patrón en diluyente de ensayo de suero/plasma humano como una dilución en serie 1/5 para alcanzar concentraciones finales que variaron de 50.000 pg/ml a 3,2 pg/ml. Se añadieron las muestras a de 10 a 20 µl/pocillo y se añadieron calibradores a 20 µl/pocillo, luego se incubaron a temperatura ambiente con una suave agitación durante 2 horas. Se volvieron a lavar de nuevo las placas tres veces con tampón de lavado. Se diluyó el anticuerpo de detección en diluyente de anticuerpo en suero/plasma humano hasta 1 µg/ml y se añadieron a la placa a 20 µl/pocillo. Se incubaron las placas como antes durante 2 horas y se volvieron a lavar. Se diluyó tampón de lectura T (x 4) 1:1 con H₂Omq hasta una concentración del doble y se añadieron 150 µl a cada pocillo. Se leyeron las placas sobre el generador de imágenes Imager 6000 de SECTOR (Meso Scale Discovery) para generar valores de señal en bruto.

Se compararon los valores señal de cada muestra con los controles positivo y negativo (sangre tratada con vehículo con LPS y sangre tratada con vehículo sin LPS, respectivamente) para generar el % de inhibición. Se calculó la media de los valores por triplicado para cada donante. Se calculó la media de los valores de tres o cuatro donantes y se representaron usando curvas de ajuste de 4 parámetros en la conexión de LabStats para la aplicación de Microsoft Excel.

La prednisolona se adquirió en Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO).

Tabla 1. Valores medios de inhibición de la prednisolona

Concentración (nM)	IFNγ (% de inhibición)	TNFα (% de inhibición)	IL-1β (% de inhibición)
1.000	96,41887	90,42849	91,81285
333,3333	94,80171	86,9239	87,6417
111,1111	85,21585	67,08184	61,87842
37,03704	70,72071	49,23688	36,70005
12,34568	34,71695	19,56738	7,168145
4,115226	25,24299	8,949503	0,83998
1,371742	9,7537	6,36281	-1,2607
0,457247	1,188799	2,756104	-0,57073

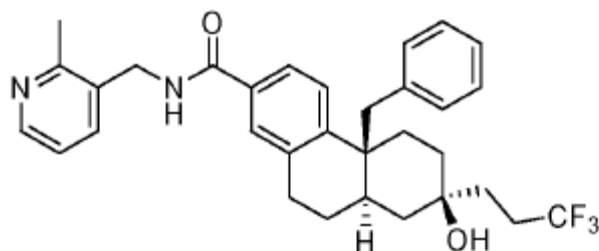
Tabla 2. Valores medios de inhibición del Ejemplo 1

Concentración (nM)	IFNγ (% de inhibición)	TNFα (% de inhibición)	IL-1β (% de inhibición)
300	72,90548	42,80632	38,01507
100	72,50547	42,18648	37,61988
33,33333	66,18697	30,67716	26,41755
11,11111	50,99181	18,11116	15,35196
3,703704	26,94135	7,08568	5,139857
1,234568	18,37372	0,8113	1,175317
0,411523	15,63071	-3,618	-1,0797

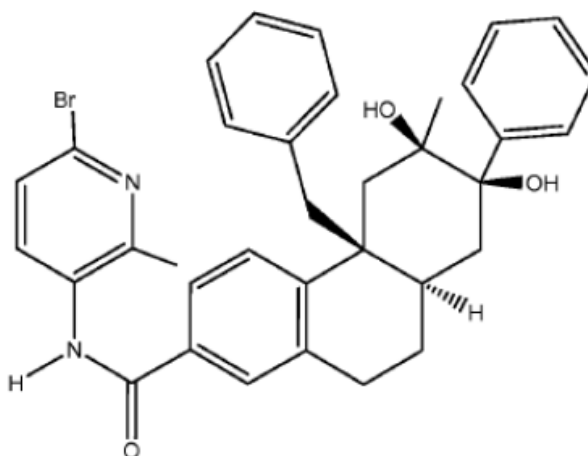
(Continuación)

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)
0,137174	-3,92851	0,604014	-0,93988

El Comparador A es (4 β S,7S,8 α R)-4 β -bencil-7-hidroxi-N-((2-metilpiridin-3-il)metil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, cuya síntesis se describe en el Ejemplo N° 771C-3, página 241 del documento WO 00/66522 (Dow *et al.*), y tiene la siguiente estructura:

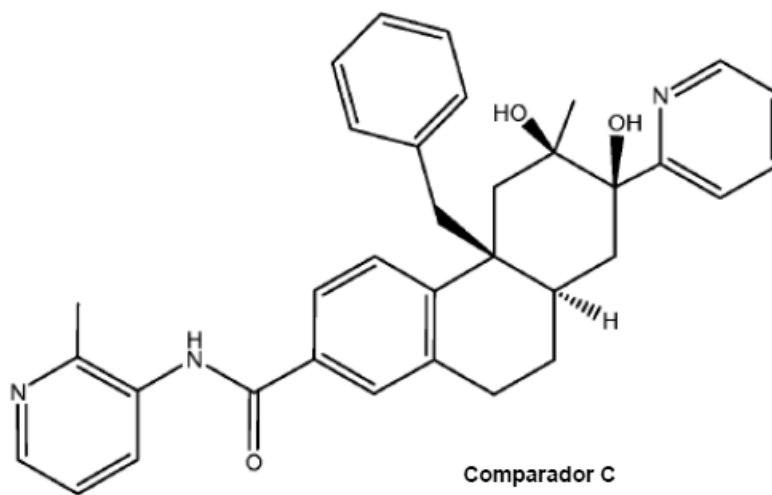


Los siguientes compuestos comparativos, los Comparadores B, C y D, se pueden preparar mediante procedimientos descritos en el presente documento, los conocidos en la técnica y en el Esquema D que figura más adelante.

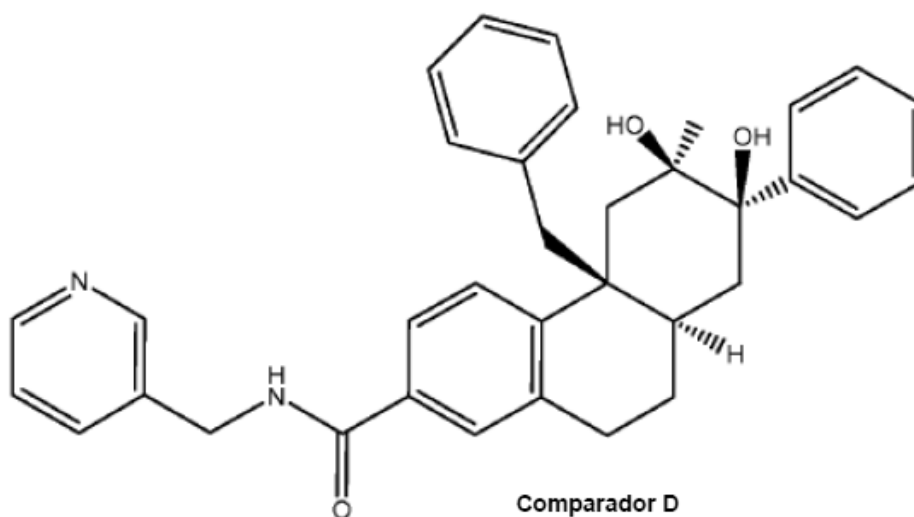


Comparador B

10 (4bR,6R,7R,8aR)-4b-bencil-N-(6-bromo-2-metilpiridin-3-il)-6,7-dihidroxi-6-metil-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

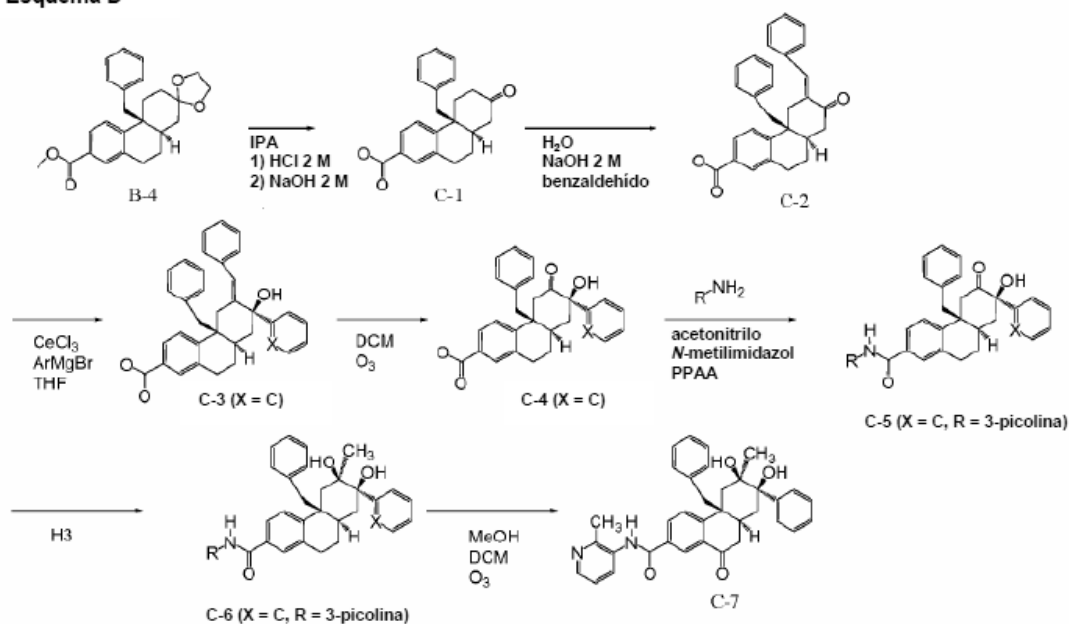


(4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-(piridin-2-il)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

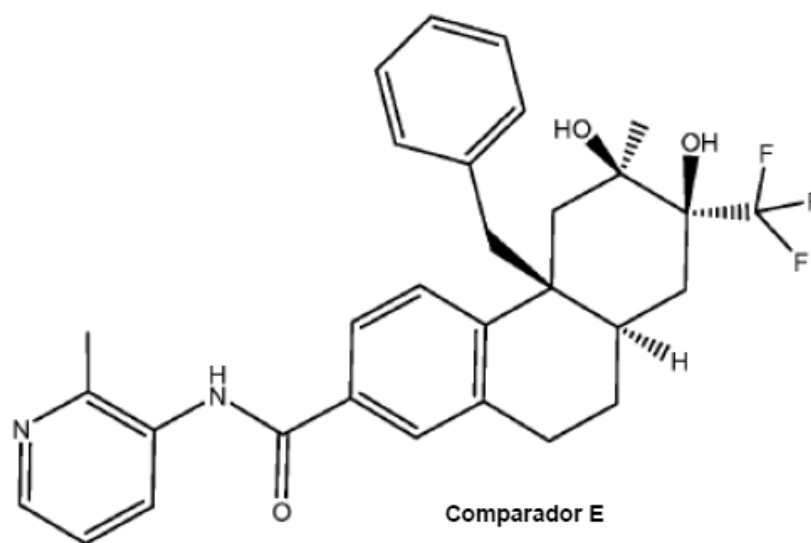


- 5 (4b*R*,6*R*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-7-fenil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

Esquema D

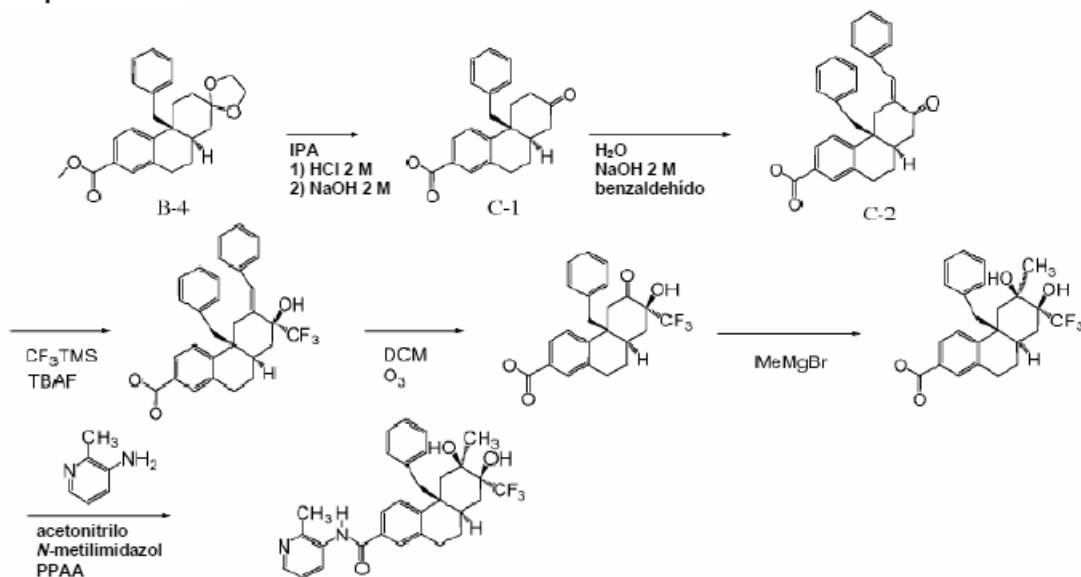


El siguiente compuesto comparativo, el Comparador E, se puede preparar mediante procedimientos generales conocidos en la técnica y el Esquema de reacción E que se presenta a continuación.

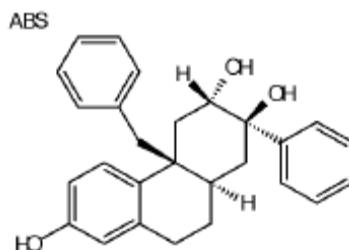


- 5 (4b*R*,6*R*,7*S*,8a*R*)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

Esquema E

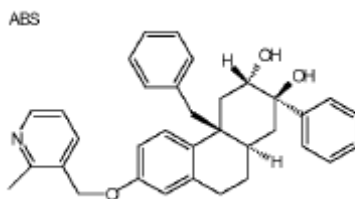


El Comparador F es (2*R*,3*S*,4*aR*,10*aR*)-4*a*-bencil-2-fenil-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantreno-2,3,7-triol, cuya síntesis se describe en el Ejemplo 30, página 106 de la solicitud internacional WO 2004/005229 (Chantigny *et al.*) y tiene la siguiente estructura:



5

El Comparador G es (2*R*,3*S*,4*aR*,10*aR*)-4*a*-bencil-7(2-metilpiridin-3-ilmetoxi)-2-fenil-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantreno-2,3-diol, cuya síntesis se describe en el Ejemplo 32, página 107 de la solicitud internacional WO 2004/005229 (Chantigny *et al.*) y tiene la siguiente estructura:



10

Tabla 3. Valores medios de inhibición del Comparador A

Concentración (nM)	IFN γ (% de inhibición)	TNF α (% de inhibición)	IL-1 β (% de inhibición)	IL-6 (% de inhibición)
3000	28,02163	-3,03631	16,37219	-1,97032
1000	16,52981	-5,43701	14,96801	-0,88954
333,3333	-6,31952	-4,61436	12,23526	-2,8341
111,1111	8,737671	-3,82374	8,59594	-3,49518
37,03704	-9,80677	-4,19291	17,27236	-3,52461

(Continuación)

Concentración (nM)	IFNγ (% de inhibición)	TNFα (% de inhibición)	IL-1β (% de inhibición)	IL-6 (% de inhibición)
12,34568	0,016012	0,030908	22,84851	-1,12581
4,115226	-1,69672	-0,86051	22,01534	-4,3436
1,371742	18,09167	18,1316	31,97474	1,459164

5

Tabla 4. Valores medios de inhibición del Comparador F

Concentración (nM)	IFNγ (% de inhibición)	TNFα (% de inhibición)	IL-1β (% de inhibición)
3.000	21,95778	3,808591	3,308508
1.000	14,6234	4,138398	0,21981
333,3333	-3,30077	-3,43225	-2,45189
111,1111	-4,60435	-6,35337	-4,59067
37,03704	-13,3589	-4,22595	-6,15082
12,34568	-8,35374	-6,79409	-5,49194
4,115226	-15,284	-8,12294	-6,1571
1,371742	-12,4462	-2,51053	-4,16143

Tabla 5. Valores medios de inhibición del Comparador G

Concentración (nM)	IFNγ (% de inhibición)	TNFα (% de inhibición)	IL-1β (% de inhibición)
3.000	41,3796	16,28448	15,47551
1.000	13,20202	-8,47459	-1,19319
333,3333	2,019883	-13,7986	-6,75215
111,1111	2,655063	-8,76041	-5,37397
37,03704	-2,5794	-13,8733	-7,35195
12,34568	-9,15435	-14,0438	-7,52021
4,115226	12,82205	-2,89901	-2,63902
1,371742	16,69609	3,216606	-0,11505

El Ejemplo 1, el Comparador F, el Comparador G y la prednisolona son todos ligandos del receptor de glucocorticoides. Sin embargo, cada uno confiere un perfil distinto en la inhibición de las citocinas de sangre entera humana estimulada con LPS *ex vivo*. La prednisolona, un agonista total del RG, demuestra la inhibición completa de IFN, TNF e IL-1. El Ejemplo 1 también inhibe la liberación de citocinas de una manera dependiente de la concentración. Siendo un agonista/antagonista parcial, el Ejemplo 1 no muestra la inhibición en la medida de la prednisolona. Además, el nivel de inhibición observado para el Ejemplo 1 es diferente entre las citocinas medidas, es decir, IFN = 73 %, TNF = 43 % e IL-1 = 38 %. En contraste con el Ejemplo 1, el Comparador F y el Comparador G no inhiben significativamente el TNF ni la IL-1 (menos del 20 % en 3.000 nM) y muestran una inhibición mucho menos eficaz del IFN (solo el 22 % o 41 % de inhibición a 3.000 nM, respectivamente). Por lo tanto, mientras que el Ejemplo 1, el Comparador F, el Comparador G y la prednisolona se unen al mismo receptor, demuestran notablemente diferentes actividades.

Datos in vivo**20 Artritis inducida por el colágeno en ratones (mCIA)**

La artritis inducida por el colágeno en ratones es un modelo preclínico crónico de artritis reumatoide que se usa comúnmente, en el que se producen la inflamación de las articulaciones y la destrucción ósea tras la inmunización con colágeno de tipo II. Previamente, ya se ha visto que la reducción de la incidencia y la gravedad de la enfermedad predicen la modificación de la enfermedad, y la mitigación de los signos y los síntomas, respectivamente, en un entorno clínico.

En el modelo mCIA terapéutico, se sincronizó la inducción de la incidencia y la gravedad de la enfermedad mediante la estimulación con LPS. Se inmunizaron ratones DBA/J macho con 100 ug de colágeno de tipo II bovino (bCII) el

día 0. Todos los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de 20 µg de LPS el día 28, y se permitió el desarrollo de la enfermedad hasta el día 34. El día 34, todos los ratones tenían la enfermedad (incidencia = 100 %) con una puntuación media de gravedad de siete. La dosificación de los compuestos en el modo terapéutico se inició el día 34 y prosiguió hasta el día 49. Se compararon los diferentes tratamientos midiendo la reducción de la incidencia (es decir, la resolución de la enfermedad) y la reducción de la gravedad de la inflamación de las patas a lo largo del tiempo.

Modelo murino de efectos secundarios del día 28

Se usan ratones Webster suizos hembra de 10-12 semanas de vida (Taconic, Germantown, N.Y., EE.UU.) con un peso de 27-29 gramos de acuerdo con las directrices del comité institucional de cuidado y uso de animales y de acuerdo con las directrices del NIH sobre el bienestar de los animales de laboratorio. Se aclimatan los ratones a la instalación para animales de Pfizer durante 3-7 días antes de someterlos a estudio. Se administran prednisolona y compuestos de DAGR por sonda oral durante un total de 28 días. Cada grupo de tratamiento contiene, en general, 8-10 ratones. Para establecer la pauta de dosificación para los estudios, se realiza un experimento piloto de la farmacodinámica a lo largo del tiempo para cuantificar la represión del TNFa tras una sola dosis DE₈₀ (determinada a partir del modelo murino agudo de endotoxemia por LPS). Se determinó que, para reprimir el TNFa significativamente durante un período de 24 horas, la prednisolona requiere una pauta de dosificación de dos veces al día. Los compuestos de DAGR varían en cuanto a la frecuencia de dosis necesaria.

Se miden los pesos corporales el primer y último día de cada experimento. Se extraen muestras de sangre después de ~3 semanas de dosificación para el análisis farmacocinético en estado estacionario. Para evaluar los efectos del compuesto sobre el TNF-α inducido por LPS, todos los ratones reciben una inyección intraperitoneal de LPS (*Salmonella typhosa*, Sigma, St. Louis, L-7895) 2,5 horas después de la última dosis del día 28. Los ratones se sacrifican 90 min después de la administración de LPS. Se analizan las muestras de suero para determinar la osteocalcina y el TNFa usando el ensayo multiplex de Linco (St. Charles, MO) y Luminex 100 (Austin, TX). Se diluyen las muestras 1:20 y se realiza el ensayo según las instrucciones del fabricante. Se adquiere un patrón de osteocalcina por separado de Biomedical Technologies Incorporated (Stoughton, MA). Se mide la insulina en suero para evaluar los efectos del compuesto sobre la resistencia a la insulina. La insulina se mide usando el kit de EIA de ratón ultrasensible de Alpco Diagnostics (Salem, NH) siguiendo el protocolo del fabricante.

Histomorfometría ósea cortical

Durante la parte en vida de cada estudio, los ratones recibieron dos inyecciones IP de fluorocromo calceína (C-0875; Sigma-Aldrich; 20 mg/kg; 200 µl/ratón), disuelto en bicarbonato de sodio al 2 %, los días 1 y 26 para las mediciones de la histomorfometría ósea. Los marcadores fluorocromáticos se incorporan en el mineral de los huesos y permiten medir la tasa de formación ósea. Durante la recogida de tejido, se extirpa la tibia izquierda y se limpia para realizar las mediciones de histomorfometría cortical. Una vez retirada toda la piel y el músculo, se disponen las tibias en etanol al 70 % (4 °C) a oscuras durante un mínimo de 24 horas.

Para el análisis histomorfométrico del hueso cortical, se usan secciones transversales trituradas¹. Se seccionan los huesos usando una sierra a baja velocidad (Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL) dotada de una hoja de oblea de diamante. Se retira el extremo de cada tibia próximo a la sinostosis de tibia-fibia y se corta una sección transversal de 75 mm. Usando una placa de vidrio rugoso y un corcho, se trituran las secciones hasta -25 mm hasta que son transparentes y todos los marcadores son distinguibles bajo el microscopio fluorescente. Se deshidratan las secciones usando las siguientes soluciones durante un mínimo de 2 minutos cada una: 1) etanol al 70 %; 2) etanol al 95 %; 3) etanol al 100 %; 4) etanol/xileno (50/50); y 5) xileno (dos veces) (Sigma, St. Louis, 534056). Se montan las secciones usando un medio de montaje Eukitt Quick (Sigma, St. Louis, 03989) y se cubren. Usando el programa de análisis de huesos Osteomeasure (Decatur, Georgia), se calcula la formación de hueso trazando el primer y segundo marcador fluorescente, además del perímetro interior y exterior del hueso. La tasa de formación de hueso se calcula mediante la siguiente ecuación: (Anchura entre marcadores/intervalo de marcadores) x (perímetro marcado/perímetro de hueso). Se miden al menos 5 muestras de cada grupo de tratamiento en cada estudio.

Preparación de patrones y muestras para el análisis farmacocinético y el sistema de EM-EMCL

Se miden los niveles de corticosterona, prednisolona y compuesto en todas las muestras de suero. Se preparan los siguientes patrones en suero murino de control a partir de una solución madre en DMSO: 5; 2,5; 1,25; 0,3125; 0,078; 0,0195; 0,00488; 0,00122; 0,00305; 0,000076 µg/ml. Se transfieren 30 µl de muestras de suero (muestras desconocidas y muestras de suero patrón) a una nueva placa de 96 viales. Se añade acetónitrilo (170 ml, que contiene tolbutamida 1 µM como patrón interno) para hacer precipitar el suero y proporcionar el patrón interno del análisis EM-EM. Se centrifuga la placa durante 5 min a 4.000 rpm, 25 °C. Se transfieren noventa µl de sobrenadante para inyección, y se inyectan 5 µl en el sistema de EM-EMCL para el análisis. Las concentraciones por debajo del límite de cuantificación (LOQ) se representan como cero (0), y se usan en la evaluación de las concentraciones medias y la estimación del área bajo la curva. Se determina el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable (t) [AUC(0-t)] usando el procedimiento trapezoidal lineal.

Evaluación estadística

- 5 Se obtienen los valores de DE_{50} y DE_{80} para los diversos parámetros usando ajustes de datos logísticos de cuatro parámetros. Para cada grupo de experimento/dosis, se detectan los valores atípicos mediante el cálculo del número de desviaciones estándar del valor de cada ratón con respecto a la media de su grupo y después dividiendo entre la desviación estándar del grupo. Las medias y las desviaciones estándar usadas en este cálculo omitieron el valor que se examinaba, de manera que no tuviera ninguna influencia si se trataba de un valor atípico. En el caso de que el valor que se examinaba fuera superior a 2,5 desviaciones estándar de la media, no se usó en el resto de los cálculos.
- 10 A continuación, se calculan los valores del porcentaje de inhibición para cada animal, usando las medias del vehículo y de los grupos de control de 10 mpk de prednisona. Luego se ajustaron los valores de porcentaje de inhibición de cada ratón con respecto a un modelo logístico de cuatro parámetros usando el área bajo la curva media para cada grupo. Dado que se estiman los cuatro parámetros, y la meseta inferior no se fija en el 0 % y la meseta superior no se fija en el 100 %, los valores de DE_{50} y DE_{80} se calculan usando una fórmula de calibración inversa para una respuesta igual al 50 % o el 80 %. La designación "nd" significa no determinado.

Nombre del compuesto	mCIA terapéutico (dosis DE ₅₀)	mCIA terapéutico (dosis DE ₈₀)	Supresión del TNF α (dosis DE ₅₀)	Supresión del TNF α (dosis DE ₈₀)	Supresión de osteocalcina (dosis DE ₅₀)	Supresión de osteocalcina (dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	0,3	1,61	0,029	0,11	0,081	0,35
Comparador B	nd	nd	0,083	0,45	0,21	0,97
Comparador C	0,8	2,9	3,08	9,87	3,68	>20
Comparador D	nd	nd	11,40	14,48	>60	>60
Comparador E	0,13	1,15	>1	>1	0,78	>1

Nombre del compuesto	BFR (dosis DE ₅₀)	BFR (dosis DE ₈₀)	Insulina (dosis DE ₅₀)	Insulina (dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	0,12	0,87	1,28	5,89
Comparador B	nd	nd	1,04	7,58
Comparador C	3,72	7,88	>20	>20
Comparador D	35,86	>60	>60	>60
Comparador E	0,28	0,33	>1	>1

Índice de disociación

Se seleccionó el índice de disociación (ID) como una medida de la cantidad de disociación de los compuestos con respecto a la de la prednisolona en términos de biomarcadores de la eficacia y los efectos secundarios de los antiinflamatorios. Los índices de disociación se calcularon usando los biomarcadores clínicamente correspondientes que se pudieran utilizar en el desarrollo clínico temprano. La osteocalcina en suero y el TNF α en suero inducido por LPS son aceptados clínicamente como predictivos de la formación ósea y la eficacia antiinflamatoria, respectivamente.

El índice de disociación se basó en los siguientes principios:

- 1) La disociación requería un margen de dosis entre los biomarcadores de la inflamación y los efectos secundarios (tales como la osteocalcina (OC), la insulina o la tasa de formación ósea), y se definió mediante la siguiente fórmula, usando la supresión de la osteocalcina (OC) como ejemplo de efecto secundario:

$$ID = \frac{\text{Criterio de valoración de efecto secundario}}{\text{Criterio de valoración antiinflamatorio}}$$

Por ejemplo:

$$ID = \frac{DE_{50} \text{ de supresión de osteocalcina (OC) (o EAUC}_{50})}{DE_{50} \text{ de supresión de TNF}\alpha \text{ (o EAUC}_{50})}$$

- 2) El ID de un compuesto se puede considerar con respecto al observado con la prednisolona, su comparador clínico. El ID corregido o normalizado se definió como el ID del compuesto dividido entre el ID de la prednisolona.

Índice de disociación

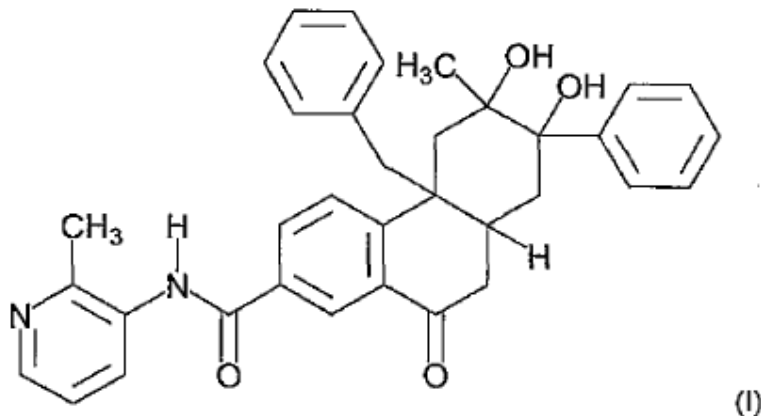
Nombre del compuesto	OC/TNF (Dosis DE ₅₀)	OC/TNF (Dosis DE ₈₀)	BFR/TNF (Dosis DE ₅₀)	BFR/TNF (Dosis DE ₈₀)	Insulina/TNF (Dosis DE ₅₀)	Insulina/TNF (Dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	2,8	3,2	4,1	7,9	44,1	5,5
Comparador B	2,5	2,2	nd	nd	12,5	16,8
Comparador C	1,2	>2	1,2	0,8	>6,5	>2
Comparador D	>5,3	>4,1	3,1	>4,1	>5,3	>4,1
Comparador E	<0,8	<1	<0,3	<0,3	No se puede calcular	No se puede calcular

Índice de disociación corregido

Nombre del compuesto	OC/TNF (Dosis DE ₅₀)	OC/TNF (Dosis DE ₈₀)	BFR/TNF (Dosis DE ₅₀)	BFR/TNF (Dosis DE ₈₀)	Insulina/TNF (Dosis DE ₅₀)	Insulina/TNF (Dosis DE ₈₀)
Ejemplo 1	3,1	1,6	5,1	6,1	4,8	11,1
Comparador B	2,8	1,1	nd	nd	1,4	3,5
Comparador C	1,3	>2	1,5	0,6	>0,7	>0,4
Comparador D	>5,9	>2,1	3,9	>3,2	>0,6	>0,9
Comparador E	<0,9	<0,5	<0,4	<0,2	No se puede calcular	No se puede calcular

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (4bR,6R,7R,8aS)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. La sal de calcio del compuesto de la reivindicación 2.
4. La sal de sodio del compuesto de la reivindicación 2.
5. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición de la reivindicación 5 que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de (4bR,6R,7R,8aS)-4b-bencil-6,7-dihidroxi-6-metil-N-(2-metilpiridin-3-il)-10-oxo-7-fenil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor de glucocorticoides.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la inflamación.
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el asma, la dermatitis, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Alzheimer, la depresión mayor psicótica, la neuropatía, el rechazo de trasplantes, la esclerosis múltiple, la uveítis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la artritis reumatoide.
10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la mitigación de los efectos secundarios asociados con la modulación del receptor de glucocorticoides.