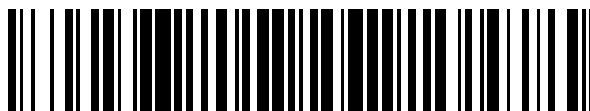


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 138**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2009 E 09767367 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2278978**

54 Título: **Moduladores esteroideo no hormonales de NF-κB para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

28.05.2008 US 56715 P

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

14.10.2015

73 Titular/es:

**REVERAGEN BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3910 Warner Street
Kensington, MD 20595, US**

72 Inventor/es:

**MCCALL, JOHN M.;
HOFFMAN, ERIC y
KANNEBOYINA, NAGARAJU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 548 138 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

Moduladores esteroideos no hormonales de NF- κ B para el tratamiento de enfermedades

Se describen en la presente memoria nuevos compuestos y composiciones de esteroides no hormonales y su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades.

5 Las enfermedades de desgaste muscular, tales como las distrofias musculares, son un grupo de enfermedades degenerativas que culminan en un desgaste progresivo del músculo esquelético que conduce a debilidad muscular, una alta incidencia de fractura ósea, dependencia de silla de ruedas, y en algunos casos la muerte. De las distrofias musculares, la distrofia muscular de Duchenne es la más grave y la más ampliamente reconocida. Otra enfermedad de desgaste muscular que muestra síntomas similares, aunque menos grave que la distrofia muscular de Duchenne, es la distrofia muscular de Becker. Si bien el gen de la distrofina defectivo que causa tanto la distrofia muscular de Duchenne como la distrofia muscular de Becker se conoce desde hace más de 20 años, todavía no existe cura.

10 Se han identificado varios factores catabólicos que actúan para destruir tejidos del huésped durante el proceso caquéctico. Parece que la sobresecreción de citocinas inflamatorias, específicamente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), es una de las causas más probables de caquexia. Específicamente, el TNF- α puede imitar la mayoría de las anomalías que se producen en la caquexia, tales como pérdida de peso, anorexia, termogénesis aumentada, cambios en el metabolismo de los lípidos, resistencia a la insulina y desgaste muscular.

15 La atrofia muscular también puede ser inducida por la pérdida de inervación o daño en la inervación del tejido muscular. Enfermedades tales como neuropatía crónica y enfermedad neuronal motora pueden causar daño a la inervación. Una lesión física en el nervio también puede conducir a daño en la inervación del tejido muscular. Alternativamente, la atrofia muscular puede ser el resultado de condiciones ambientales tales como durante un vuelo espacial o como resultado del envejecimiento o una estancia en cama prolongada. Bajo estas condiciones ambientales, los músculos no soportan la carga de peso normal, dando como resultado atrofia muscular por desuso. Específicamente, durante el desuso muscular, se activan procesos intracelulares para inducir proteólisis, principalmente mediante la ruta de ubiquitina proteasoma dependiente de ATP, que regula la ruta de NF- κ B.

20 Se sabe que el NF- κ B media en señales extracelulares responsables de la inducción de genes implicados en respuestas proinflamatorias. El NF- κ B es secuestrado en el citoplasma de la mayoría de células no estimuladas mediante una interacción no covalente con una de varias proteínas conocidas como inhibidores de kappa-beta (I κ Bs) (May & Gosh, (1997) *Semin. Cancer Biol.* 8, 63-73; May & Gosh, (1998) *Immunol. Today* 19, 80-88; Gosh et al., (1998) *Annu. Rev. Immunol.* 16, 225-260). Estímulos celulares asociados con respuestas proinflamatorias tales como TNF- α activan cinasas, que a su vez activan el NF- κ B fosforilando I κ Bs. Las cinasas que fosforilan I κ Bs se llaman cinasas I κ B (IKKs).

25 La fosforilación accede a I κ Bs para ubiquitinación posterior y degradación. Esta degradación de I κ Bs revela la señal de localización nuclear sobre NF- κ B, permitiendo la acumulación nuclear de activación, lo que conduce a unión de ADN y control de expresión de genes específica. La fosforilación de I κ B es por tanto una etapa importante en la regulación de NF- κ B corriente abajo de muchos estímulos, aunque otros mecanismos pueden conducir a la activación de NF- κ B funcional.

30 La identificación y caracterización de cinasas que fosforilan I κ Bs ha conducido a un mejor entendimiento de rutas de señalización que implican activación de NF- κ B. Se han identificado hasta ahora varios subtipos diferentes de IKK. Se identificó inicialmente el IKK α como una cinasa I κ B inducida por estimulación por TNF- α en células HeLa (DiDonato et al., (1997) *Nature* 388, 548-554). Se identificó otra cinasa I κ B homóloga a IKK α , denominada IKK β , y se determinó que era la principal cinasa I κ B inducida después de la estimulación por TNF α (Takeda et al., (1999) *Science* 284, 313-316; patente de EE.UU. N° 6.030.834, expedida a Pots et al. (2000); patente de EE.UU. N° 5.939.302, expedida a Woronicz et al. (1999)). IKK α y IKK β tienen una homología global de 52% y un 65% de homología en el dominio de cinasa (Zandi et al., (1997) *Cell* 91, 243-252).

35 Las proteínas cinasas I κ B (IKKs) fosforilan I κ Bs en residuos de serina específicos. Específicamente, fosforilan las serinas 32 y 36 de I κ B ζ (Traenckner et al., (1995) *EMBO J.* 14, 2876-2883; DiDonato et al., (1996) *Mol. Cell Biol.* 16, 1295-1304). La fosforilación de ambos sitios es requerida para acceder eficazmente a I κ B α para degradación. Además, la activación de IKK α y IKK β es usualmente en respuesta a agentes activadores de NF- κ B que incluyen 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA), lipopolisacárido (LPS), interleucina-1 (IL-1), TNF- α , especies de oxígeno reactivo, y agentes que dañan en ADN. Se pueden usar IKK α y IKK β mutantes, que sean catalíticamente inactivas, para bloquear la estimulación de NF- κ B. Las cinasas I κ B son por tanto esenciales en la regulación de procesos de activación de NF- κ B corriente abajo de estímulos inflamatorios. En otras rutas, las cinasas I κ B pueden no ser importantes.

40 Las IKK α y IKK β tienen motivos estructurales nítidos que incluyen un dominio de serina-treonina cinasa amino-terminal separado de un dominio hélice-bucle-hélice carboxilo-proximal por un dominio cremallera de leucina. Estas características estructurales son diferentes de otras cinasas, y se piensa que los dominios no catalíticos están implicados en interacciones proteína-proteína. Como tales, las proteínas que se unen a IKKs deben ser capaces de regular la actividad de NF- κ B y regular potencialmente eventos corriente abajo tales como la inducción de NF- κ B.

Por ejemplo, NEMO (Modulador Esencial de NF- κ B) es una proteína que se ha identificado que se une a IKKs y facilita la actividad cinasa (Yamaoke et al., (1998) Cell 93, 1231-1240; Rothwarf et al., (1998) Nature 395, 287-300).

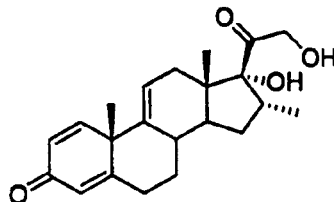
Estudios in vivo han mostrado que la activación crónica de NF- κ B está asociada con enfermedades de desgaste muscular tales como distrofia muscular de Duchenne, y se ilustra adicionalmente en el documento US 2007/0225315 (15 de marzo de 2007). Específicamente, el desgaste muscular fue prevenido en gran medida en sujetos que eran heterocigóticos para la subunidad de NF- κ B p65/RelA. Se encontró que una inyección de un péptido inhibidor de la activación de NF- κ B inhibió el fenotipo distrófico en sujetos afectados de ratones. Sin estar sujeto a una teoría particular, parece que la activación crónica de NF- κ B es requerida para los síntomas de la distrofia muscular de Duchenne. Como tal, una terapia basada en fármacos que tenga como objetivo el NF- κ B puede ser una estrategia eficaz para tratar la distrofia muscular de Duchenne, así como otras formas de enfermedades de desgaste muscular.

En general, las enfermedades de desgaste muscular se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción con un modulador directo o indirecto de NF- κ B. Los moduladores indirectos de NF- κ B incluyen, por ejemplo, inhibidores de cinasas I κ B (IKKs) tales como inhibidores de IKK α e inhibidores de IKK β , e inhibidores que funcionan directamente corriente arriba de IKKs en la ruta de señalización, tales como inhibidores de cinasa dependiente de fosfoinositida (PDK) e inhibidores de Akt (denominados también PKB).

Como se apuntó anteriormente, una estrategia adecuada para modular la ruta de NF- κ B es por unión a una de las proteínas cinasas I κ B (IKKs). Uniendo las IKKs, la fosforilación de I κ Bs es bloqueada y el NF- κ B no puede ser activado. En una realización, se pueden administrar compuestos inhibidores directos de la actividad catalítica de IKK con el fin de bloquear la ruta de NF- κ B e inhibir una enfermedad de desgaste muscular. Específicamente, se pueden administrar inhibidores de IKK α al sujeto con el fin de inhibir una enfermedad de desgaste muscular.

Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas, ciertos de los cuales se ha encontrado que modulan el NF- κ B, junto con métodos para sintetizar y usar los compuestos, incluyendo usos del compuesto en métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por NF- κ B en un paciente por administración de los compuestos.

La presente invención proporciona un compuesto para uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis y asma, en donde dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



Heler Christopher et al (EMBO Molecular Medicine octubre de 2013, Vol. 5, N° 10, páginas 1569-1585) describe el uso del compuesto VBP15 (el compuesto de la presente invención) en el tratamiento de la distrofia muscular.

La patente británica GB1480763 describe moduladores esteroideos no hormonales de NF- κ B para uso en el tratamiento de rinitis estacional o aperiódica.

La patente de EE.UU. 3.284.477 describe el uso de moduladores esteroideos no hormonales como intermedios en la preparación de 9 α -halo esteroideos que son útiles como agentes antiartritis. El compuesto de la presente invención se describe en la patente de EE.UU. 3.284.477 pero se usa como antiidiurético.

El compuesto usado en la presente invención posee actividad moduladora de NF- κ B útil, y se puede usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que el NF- κ B juega un papel activo. Así, los compuestos usados en la presente invención pueden tratar un trastorno mediado por NF- κ B en un paciente necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

En ciertas realizaciones, dicha enfermedad mediada por NF- κ B se selecciona del grupo que consiste en artritis y asma.

Cuando se describen intervalos de valores, y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 ", donde n_1 y n_2 son los números, entonces, a menos que se especifique otra cosa, esta notación pretende incluir los números en sí y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre, e incluyendo, los valores extremos. A modo de ejemplo, el intervalo "de 2 a 6 carbonos" pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, dado que los carbonos vienen en unidades enteras. Compárese, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μ M (micromolar)", que pretende incluir 1 μ M, 3 μ M, y todas entre cualquier número de cifras significativas (p.ej., 1,255 μ M, 2,1 μ M, 2,9999 μ M, etc.).

El término "acilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, o cualquier otro resto, donde el átomo unido al

carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoílo y aroílo.

5 El término "alquenilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquenilo comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alqueniлено" se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etenileno $[(-CH=CH-),(-C::C-)]$. Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-
10 metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" puede incluir grupos "alqueniлено".

El término "alcoxi", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquiléter, en donde el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de grupos alquiléter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

15 El término "alquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquilo comprenderá de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término "alquilenilo", como se emplea en la presente
20 memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno $(-CH_2-)$. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquilenilo".

El término "alquilamino", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental mediante un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden ser mono- o dialquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilamino y similares.

El término "alquilideno", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que el grupo alquenilo está unido.

30 El término "alquiltio", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquiltioéter (R-S-) en donde el término alquilo es como se definió anteriormente y en donde el azufre puede estar únicamente o doblemente oxidado. Los ejemplos de grupos alquiltioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares.

El término "alquinilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etinileno $(-C:::C-, -C\equiv C-)$. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" puede incluir grupos
40 "alquinileno".

Los términos "amido" y "carbamoílo", como se emplean en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(=O)-NR_2$, con R como se define en la presente memoria. El término "N-amido", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(=O)NH-$, con R como se define en la presente memoria. El término "acilamino", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido al resto parental mediante un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino $(CH_3C(O)NH-)$.

50 El término "amino", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede en sí mismo estar opcionalmente sustituido. Adicionalmente, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

55 El término "arilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en donde tales sistemas anulares policíclicos están condensados entre sí. El término "arilo" abarca grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno y fenantrilo.

- El término “arilalquenilo” o “aralquilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental mediante un grupo alquenilo.
- El término “arilalcoxi” o “aralcoxi”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental mediante un grupo alcoxi.
- 5 El término “arilalquilo” o “aralquilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental mediante un grupo alquilo.
- El término “arilalquinilo” o “aralquinilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental mediante un grupo alquinilo.
- 10 El término “arilalcanoílo” o “aralcanoílo” o “aroílo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico aril-sustituido tal como benzoílo, naftoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinaoílo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinaoílo y similares.
- El término ariloxi, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental mediante un oxo.
- 15 Los términos “benzo” y “benc”, como se emplean en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al grupo divalente $C_6H_4=$, derivado del benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.
- El término “carbamato”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto molecular parental bien por el extremo del nitrógeno o bien del ácido, y que puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.
- 20 El término “O-carbamilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR', con R y R' como se definen en la presente memoria.
- El término “N-carbamilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR'-, con R y R' como se definen en la presente memoria.
- El término “carbonilo”, como se emplea en la presente memoria, cuando está solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.
- 25 El término “carboxilo” o “carboxi”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a -C(O)OH o el correspondiente anión “carboxilato”, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo RC(O)O-, donde R es como se define en la presente memoria. Un grupo “C-carboxi” se refiere a un grupo -C(O)OR, donde R es como se define en la presente memoria.
- El término “ciano”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -CN.
- 30 El término “cicloalquilo”, o, alternativamente, “carbociclo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en donde cada resto cíclico contiene de 3 a 12 miembros de anillo de átomos de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema anular benzocondensado que está opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria. En ciertas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 3 a 7 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. “Bicíclico” y “tricíclico”, como se emplean en la presente memoria, pretenden incluir tanto sistemas anulares condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, como el tipo multicíclico (multicentrado) saturado o parcialmente saturado. Este último tipo de isómero es ilustrado en general por, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.
- 35 El término “éster”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que hace de puente entre dos restos enlazados en átomos de carbono.
- 40 El término “éter”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxo que hace de puente entre dos restos enlazados en átomos de carbono.
- 45 El término “halo” o “halógeno”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término “haloalcoxi”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental mediante un átomo de oxígeno.
- 50 El término “haloalquilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo que tiene el significado definido anteriormente, en donde uno o más hidrógenos están reemplazados por un halógeno. Abarcados específicamente están grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un grupo

monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo. Los grupos dihalo o polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos haloátomos o una combinación de diferentes grupos halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Haloalquileno” se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares.

El término “heteroalquilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número citado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El (los) heteroátomo(s) O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

El término “heteroarilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 7 miembros, o un sistema anular condensado monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también abarca grupos policíclicos condensados en donde anillos heterocíclicos están condensados con anillos de arilo, en donde anillos de heteroarilo están condensados con otros anillos de heteroarilo, en anillos de heteroarilo están condensados con anillos de heterocicloalquilo, o en donde anillos de heteroarilo están condensados con anillos de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranoilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranoilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, fupiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Grupos heterocíclicos tricíclicos ilustrativos incluyen carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranoilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos “heterocicloalquilo” y, de manera intercambiable, “heterociclo”, como se emplean en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en donde cada uno de dichos heteroátomos se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. En aún otras realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. “Heterocicloalquilo” y “heterociclo” pretenden incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario, y sistemas anulares carbocíclicos condensados y benzocondensados; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas donde un anillo heterociclo está condensado a un grupo arilo, como se define en la presente memoria, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydroisoindolilo, dihydroisoquinolinilo, dihydrocinolinilo, dihydrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihydroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos, a menos que se prohíba específicamente.

El término “hidrazinilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace simple, es decir, -N-N-.

El término “hidroxi”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -OH.

El término “hidroxialquilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular parental mediante un grupo alquilo.

El término “imino”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N-.

El término “iminohidroxi”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

La frase “en la cadena principal” se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono que se inicia en el punto de unión de un grupo a los compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria.

El término “isocianato” se refiere a un grupo -NCO.

El término “isotiocianato” se refiere a un grupo -NCS.

La frase “cadena lineal de átomos” se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 5 El término “inferior”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, donde no se defina específicamente de otra manera, significa que contiene de 1 a, e incluyendo, 6 átomos de carbono.

El término “arilo inferior”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos según lo previsto.

- 10 El término “heteroarilo inferior”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, significa 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros de anillo, de los que entre uno y cuatro de dichos miembros pueden ser heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o bien 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros de anillo, que comprenden entre ellos uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

- 15 El término “cicloalquilo inferior”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo. Los cicloalquilos inferiores pueden ser insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 20 El término “heterocicloalquilo inferior”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden ser insaturados.

- 25 El término “amino inferior”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Adicionalmente, los R y R' de un grupo amino inferior pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término “mercaptilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, donde R es como se define en la presente memoria.

El término “nitro”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.

- 30 Los términos “oxi” o “oxa”, como se emplean en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a -O-.

El término “oxo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =O.

El término “perhaloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

- 35 El término “perhaloalquilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

El término “sulfonato”, “ácido sulfónico”, y “sulfónico”, como se emplean en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión cuando se use el ácido sulfónico en la formación de sales.

El término “sulfanilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S-.

El término “sulfinilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.

- 40 El término “sulfonilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S(O)₂-.

El término “N-sulfonamido” se refiere a un grupo RS(=O)₂NR', con R y R' como se definen en la presente memoria.

El término “S-sulfonamido” se refiere a un grupo -S(=O)₂NRR', con R y R' como se definen en la presente memoria.

- 45 Los términos “tia” y “tio”, como se emplean en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o un éter en donde el oxígeno está reemplazado por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, a saber, sulfinilo y sulfonilo, están incluidos en la definición de tia y tio.

El término “tio””, como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.

El término “tiocarbonilo”, como se emplea en la presente memoria, cuando está solo incluye tioformilo -C(S)H y en

combinación es un grupo -C(S)-.

El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo ROC(S)NR'-, con R y R' como se definen en la presente memoria.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo -OC(S)NRR'-, con R y R' como se definen en la presente memoria.

El término "tiocianato" se refiere a un grupo -CNS.

- 5 El término "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2NR-$, donde X es un halógeno y R es como se define en la presente memoria.

El término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2-$, donde X es un halógeno.

El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X_3CO- , donde X es un halógeno.

- 10 El término "sililo trisustituido", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos como los enumerados en la presente memoria bajo la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

- 15 Se puede usar cualquier definición en la presente memoria en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento de cola de cualquier definición tal es el que se une al resto parental. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula parental mediante un grupo amido, y el término alcoialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula parental mediante un grupo alquilo.

Cuando un grupo se define que es "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

- 20 El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo que antecede puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o un juego de grupos designado particular, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, formando por ejemplo metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede ser no sustituido (p.ej., -CH₂CH₃), totalmente sustituido (p.ej., -CF₂CF₃), monosustituido (p.ej., -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel en cualquier lugar entre totalmente sustituido y monosustituido (p.ej., -CH₂CF₃). Donde los sustituyentes se recitan sin calificación en cuanto a sustitución, están abarcadas tanto las formas sustituidas como las formas no sustituidas. Donde un sustituyente es calificado como "sustituido", se quiere decir específicamente la forma sustituida. Adicionalmente, se pueden definir según se necesite diferentes juegos de sustituyentes opcionales para un resto particular; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, a menudo inmediatamente después de la frase "opcionalmente sustituido con".

- 35 El término R o el término R', que aparece por sí mismo y sin una designación numérica, a menos que se defina de otra manera, se refiere a un resto seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Debe entenderse que tales grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria. Ya tenga un grupo R una designación numérica o no, cada grupo R, incluyendo R, R' y Rⁿ, donde n = (1, 2, 3, ...n), debe entenderse que cada sustituyente y cada término es independiente de cada otro en términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (p.ej., arilo, heterociclo, R, etc.) apareciera más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cada otra aparición. Los expertos en la técnica reconocerán además que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula parental o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo escrito. Así, a modo de ejemplo solamente, un grupo no simétrico tal como -C(O)N(R)- puede estar unido a la molécula parental en el carbono o bien en el nitrógeno.

- 40 Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en la siguiente memoria. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como isómeros d e isómeros l, y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación tal como conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros sobre columnas cromatográficas

- quirales, o cualquier método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o bien pueden ser preparados y resueltos por técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos están provistos por esta invención. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.
- El término “enlace” se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace son considerados parte de una subestructura más grande. Un enlace puede ser simple, doble o triple, a menos que se especifique de otro modo. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que puede estar presente o ausente un enlace adicional en esa posición.
- El término “enfermedad”, como se emplea en la presente memoria, pretende ser generalmente sinónimo, y se usa de manera intercambiable con, los términos “trastorno” y “afección” (como en afección médica), en que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que perjudica al funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por signos y síntomas distinguibles, y causa que el ser humano o el animal tenga una duración o calidad de vida reducidos.
- El término “enfermedad mediada por NF-κB” se refiere a una enfermedad en la que el NF-κB juega un papel activo en la patología de la enfermedad. Las enfermedades mediadas por NF-κB incluyen enfermedades en las que múltiples rutas y/o procesos biológicos además de procesos mediados por NF-κB contribuyen a la patología de la enfermedad. Una enfermedad mediada por NF-κB puede ser mediada completamente o parcialmente por modulación de la actividad o cantidad de NF-κB. En particular, una enfermedad mediada por NF-κB es una en la que la modulación de NF-κB da como resultado algún efecto sobre la enfermedad subyacente, p.ej., la administración de un modulador de NF-κB da como resultado alguna mejoría en al menos algunos de los pacientes que son tratados. El término “enfermedad mediada por NF-κB” también se refiere a las siguientes enfermedades, incluso aunque los compuestos descritos en la presente memoria ejerzan sus efectos mediante rutas y/o procesos biológicos distintos al NF-κB: distrofia muscular, artritis, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, sepsis, enfermedad reumática, aterosclerosis por cáncer, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad de leptospirosis renal, glaucoma, enfermedad retinal, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, desgaste muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, fallo cardíaco crónico, isquemia/reperfusión, apoplejía, aneurisma cerebral, angina de pecho, enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácidos, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjogren, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad del hígado alcohólico, enfermedades del intestino, endometriosis peritoneal, enfermedades de la piel, sinusitis nasal, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica-ID, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmenti, tuberculosis, asma, enfermedad de Crohn, colitis, alergia ocular, apendicitis, enfermedad de Paget, pancreatitis, periodontitis, endometriosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria del pulmón, enfermedades inducidas por sílice, apnea del sueño, SIDA, HIV-1, enfermedades autoinmunes, síndrome antifosfolipídico, lupus, nefritis por lupus, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica hereditaria, enfermedades de estrés psicosocial, enfermedades neuropatológicas, polineuropatía amiloidótica familiar, neuropatía inflamatoria, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, cataratas y pérdida de audición.
- El término “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Tal administración engloba la co-administración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos o en cápsulas múltiples, independientes, para cada ingrediente activo. Además, tal administración también engloba el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cada caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en la presente memoria.
- “Modulador de NF-κB” se usa en la presente memoria para hacer referencia a un compuesto que exhibe una EC₅₀ con respecto a la actividad de NF-κB de no más que 100 μM y más típicamente no más que 50 μM, medida en los ensayos de inhibidores de NF-κB descritos generalmente más adelante en la presente memoria. “EC₅₀” es la concentración de modulador que activa o reduce la actividad o bien aumenta o disminuye la cantidad de una enzima (p.ej., (NF-κB)) a un nivel mitad del máximo. Se ha descubierto que ciertos compuestos descritos en la presente memoria exhiben actividad moduladora contra NF-κB. En ciertas realizaciones, los compuestos exhibirán una EC₅₀ con respecto a la actividad de NF-κB de no más que aproximadamente 10 μM; en realizaciones adicionales, los compuestos exhibirán una EC₅₀ con respecto a la actividad de NF-κB de no más que aproximadamente 5 μM; en aún otras realizaciones adicionales, los compuestos exhibirán una EC₅₀ con respecto a la actividad de NF-κB de no más que aproximadamente 1 μM; en aún otras realizaciones adicionales, los compuestos exhibirán una EC₅₀ con respecto a la actividad de NF-κB de no más que aproximadamente 200 nM, medida en el ensayo de NF-κB descrito en la presente memoria.

La frase “terapéuticamente eficaz” pretende calificar la cantidad de ingredientes activos usada en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Esta cantidad conseguirá el objetivo de reducir o eliminar dicha enfermedad o trastorno.

El término “terapéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos (o sales, tautómeros, formas de ión dipolar, etc.) que son adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica inapropiadas, son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido.

Como se emplea en la presente memoria, la referencia a “tratamiento” de un paciente pretende incluir profilaxis. El término “paciente” significa todos los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye compuestos enumerados anteriormente en la forma de sales, incluyendo sales de adición de ácido. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Tales sales de adición de ácido serán normalmente farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También se pueden formar sales de adición básica y ser farmacéuticamente aceptables. Para una discusión más completa de la preparación y selección de sales, véase *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

Los términos “sal terapéuticamente aceptable”, o “sal”, como se emplean en la presente memoria, representan sales o formas de ión dipolar de los compuestos descritos en la presente memoria que son solubles o dispersables en agua o en aceite y terapéuticamente aceptables como se define en la presente memoria. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en la forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. También, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser cuaternizados con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. También se pueden formar sales por coordinación de los compuestos con un ión de metal alcalino o alcalinotérreo. Por tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos en la presente memoria, y similares.

Se pueden preparar sales de adición básica durante el aislamiento final y purificación de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilmina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

En ciertas realizaciones, las sales pueden incluir sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfonato, citrato, tartrato, fosfonato, lactato, piruvato, acetato, succinato, oxalato, fumarato, malato, oxaloacetato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato e isetonato de los compuestos descritos en la presente memoria. Se puede preparar una sal de un compuesto haciendo reaccionar el compuesto apropiado en la forma de la base libre con el ácido apropiado.

Aunque puede ser posible que los compuestos de la presente invención sean administrados como el producto químico bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, se pueden administrar formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una o más sales, ésteres, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos. El (los) excipiente(s) deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de las bien conocidas técnicas, vehículos y excipientes adecuados y entendidos

en la técnica; p.ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden ser fabricadas de cualquier manera conocida en la técnica, p.ej., por medio de procedimientos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión convencionales.

5 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, la condición y el trastorno del receptor. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien
10 conocidos en la técnica de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de llevar a asociación un compuesto de la presente invención o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan llevando a asociación uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, conformar el producto en
15 la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos descritos en la presente memoria adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.
20

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el
25 ingrediente activo en una forma de libre fluidez tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, activadores de superficie o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ser opcionalmente revestidos o marcados, y pueden ser formulados para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.
30 Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de grageas son provistos de revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de
35 azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

40 Los compuestos pueden ser formulados para administración parenteral por inyección, p.ej., por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p.ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden
45 presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenadas en forma de polvo o en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, suero salino o agua estéril apirogénica, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

50 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario indicado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes y vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
55

60 Para uso oral o parenteral, los compuestos pueden ser formulados como preparaciones en nanopartículas. Tales preparaciones en nanopartículas pueden incluir, por ejemplo, encapsulaciones en nanoesferas de compuestos activos, nanopartículas inactivas a las que pueden ser unidos compuestos activos, o polvos en nanoescala de

compuestos activos. Las preparaciones en nanopartículas se pueden usar para aumentar la biodisponibilidad de los compuestos activos, controlar la velocidad de liberación de los compuestos activos, o entregar los compuestos activos a una ubicación particular en el cuerpo. Véase A. Dove, "An Easy Pill to Swallow", Drug Discovery & Development Magazine: 11(11), noviembre de 2008, págs. 22-24.

5 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de larga actuación se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

10 Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, pastillas o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

15 Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p.ej., que contienen bases para supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

20 El compuesto de la invención se puede administrar por vía tópica, esto es, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente memoria externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, de tal modo que el compuesto no entre significativamente en la corriente sanguínea. En contraste, administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

25 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hacia el sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo para administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0,001% a 10% p/p (en peso) de la formulación. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender tanto como 10% p/p. En otras realizaciones, puede comprender menos que 5% p/p. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender de 2% p/p a 5% p/p. En otras realizaciones, puede comprender de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

30 Las formulaciones para administración tópica dentro de la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas masticables que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

35 Para administración por inhalación, los compuestos pueden ser entregados convenientemente desde un insuflador, envases presurizados nebulizadores u otros medios convenientes para entregar una pulverización en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para entregar una cantidad medida. Alternativamente, para administración por inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosificación unitaria, en, por ejemplo, cápsulas, cartuchos, envases de gelatina o blísteres desde los que el polvo puede ser administrado con la ayuda de un inhalador o insuflador.

40 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, recitada a continuación en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

45 Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

50 Los compuestos pueden ser administrados por vía oral o por inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es eficaz a tal dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, usualmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

55 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales del excipiente para producir una forma de dosificación única variarán dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración.

El compuesto puede ser administrado en diversos modos, p.ej. por vía oral, tópica, o por inyección. La cantidad

precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico asistente. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dietas, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, el trastorno preciso que se está tratando, y la gravedad de la indicación o afección que se trata. También, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

En ciertos casos, puede ser apropiado administrar el compuesto descrito en la presente memoria (o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir el compuesto descrito en la presente memoria es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente anti-hipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica del compuesto descrito en la presente memoria puede ser aumentada por administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener sólo un mínimo beneficio terapéutico, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global al paciente es aumentado). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede ser aumentado administrando uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para la diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria, se puede tener como resultado un beneficio terapéutico aumentado proporcionando también al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trate, el beneficio global experimentado por el paciente puede simplemente ser aditivo de los dos agentes terapéuticos, o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

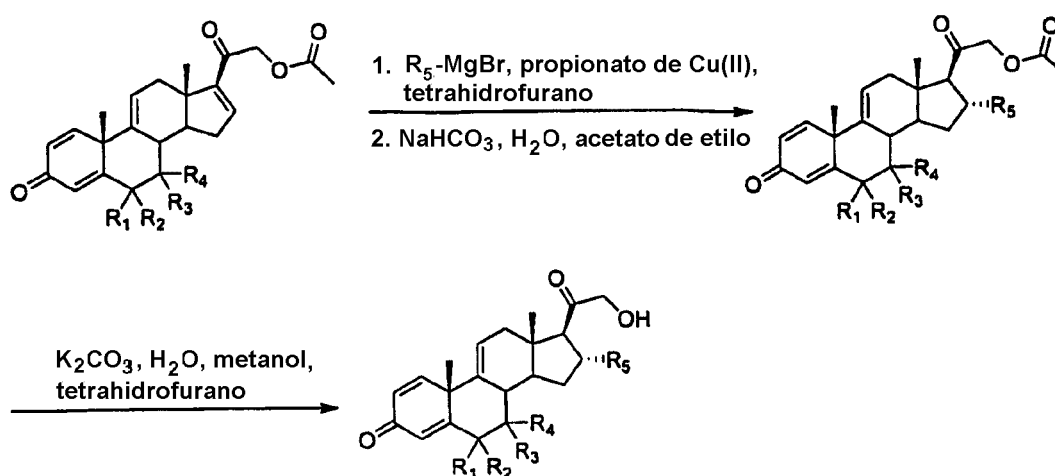
En cualquier caso, los agentes terapéuticos múltiples (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente memoria) pueden ser administrados en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples pueden ser proporcionados en una forma unificada, simple, o en formas múltiples (a modo de ejemplo solamente, como una única píldora o bien como dos píldoras independientes). Uno de los agentes terapéuticos puede ser dado en dosis múltiples, o ambos pueden ser dados como dosis múltiples. Si no es simultáneo, el programa de tiempo entre las dosis múltiples puede ser cualquier duración de tiempo que oscila de unos minutos a cuatro semanas.

Métodos generales de síntesis para preparar los compuestos

El siguiente esquema II se puede usar para practicar la presente invención. Los esquemas restantes no forman parte de la invención, pero se incluyen para fines comparativos y para entender los datos biológicos presentados al final de los Ejemplos.

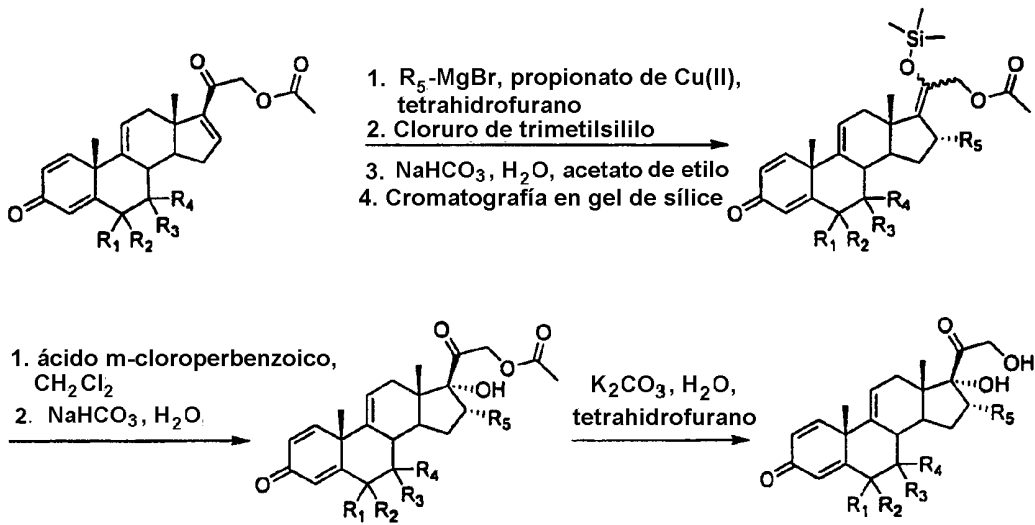
Esquema I

35



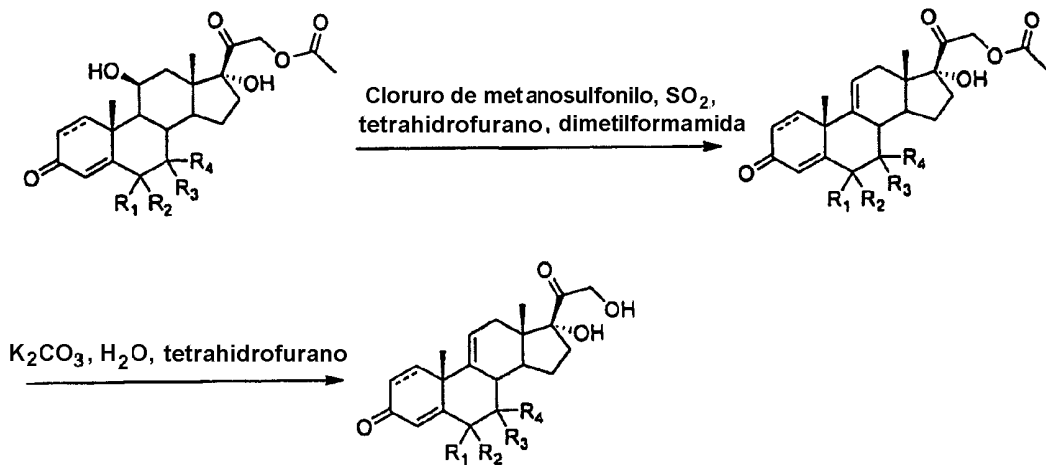
Los Ejemplos 6-7 pueden ser sintetizados según el esquema I.

Esquema II



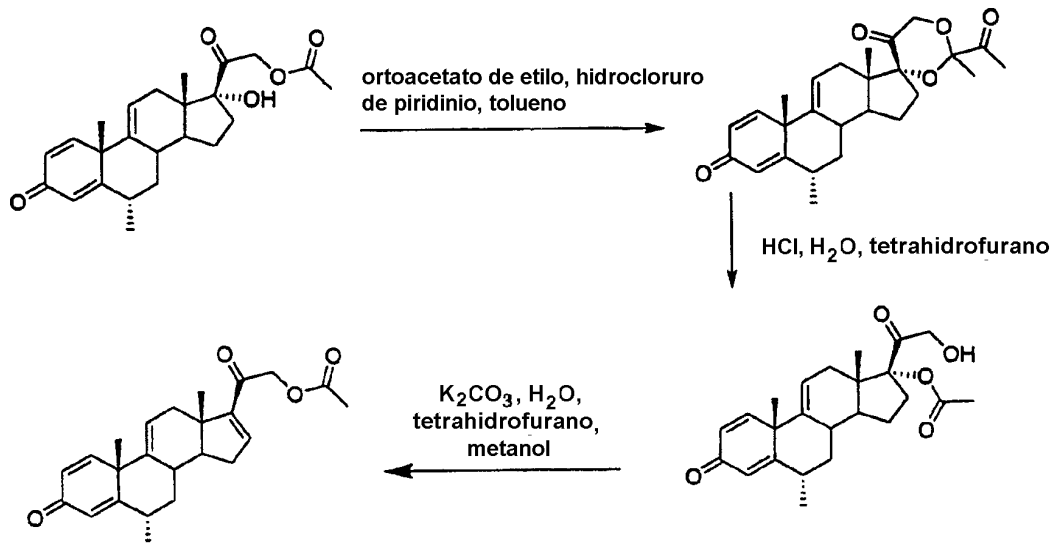
El Ejemplo 8 puede ser sintetizado según el esquema II.

Esquema III



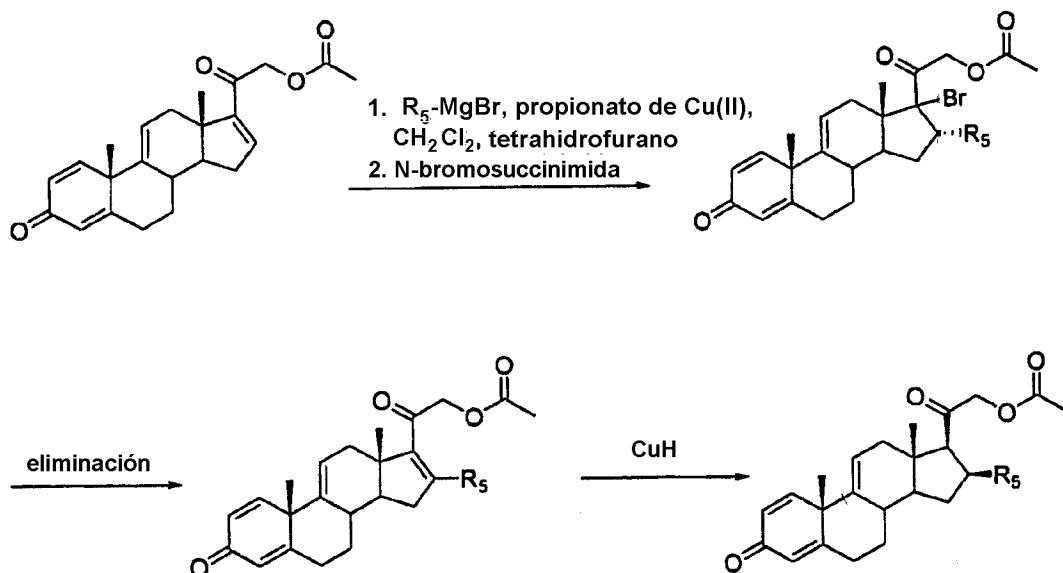
5 Los Ejemplos 1-3 pueden ser sintetizados según el esquema III.

Esquema IV



La preparación 1 puede ser sintetizada según el esquema IV.

Esquema V



El Ejemplo 9 puede ser sintetizado según el esquema V.

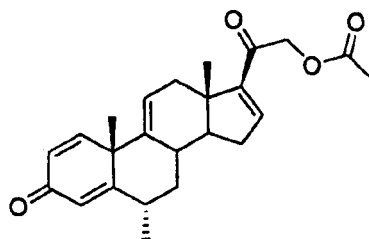
- 5 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Todos los nombres IUPAC fueron generados usando el CambridgeSoft's ChemDraw 10.0.

El siguiente Ejemplo 8 ilustra el compuesto usado en la presente invención. Los restantes ejemplos no forman parte de la invención pero se incluyen para fines comparativos y para entender los datos biológicos presentados al final de la memoria descriptiva.

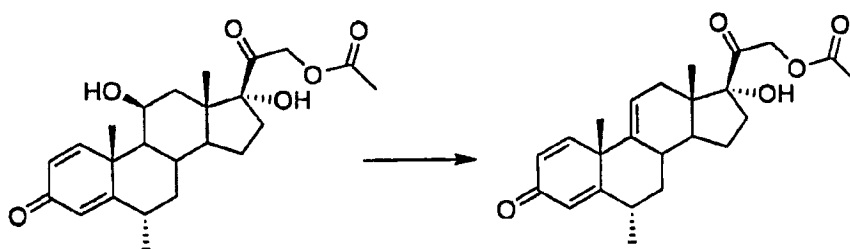
10 Ejemplos

Preparación 1

Acetato de 2-oxo-2-((6S,10R,13S)-6,10,13-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15-octahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etil



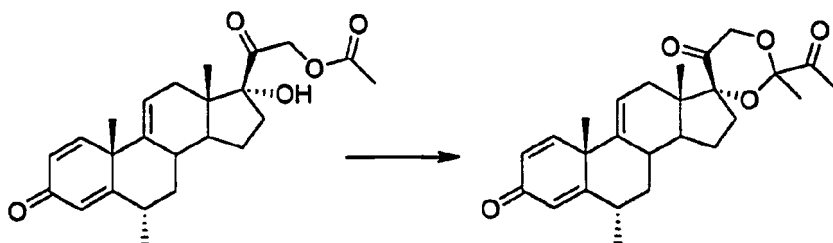
15 Etapa 1



Acetato de 2-((6S,10R,13S)-17-hidroxi-6,10,13-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil (véase Tetrahedron Letters, 2001, 42 (14):2639-2642). Alternativamente, se

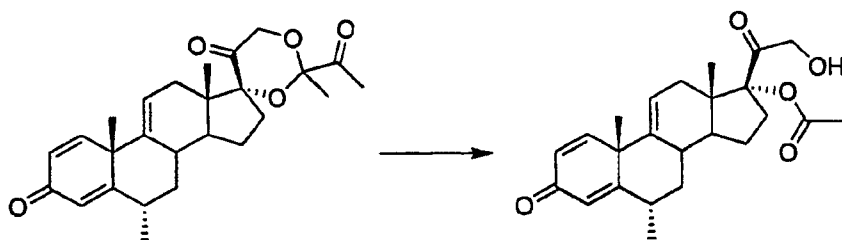
disuelve 21-acetato de metilprednisolona en una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano y se enfría en un baño de hielo. Se burbujea SO₂ en cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se añade gota a gota a la disolución que contiene la disolución de 21-acetato de metilprednisolona. El producto del título se puede aislar después por aislamiento acuoso estándar.

5 Etapa 2



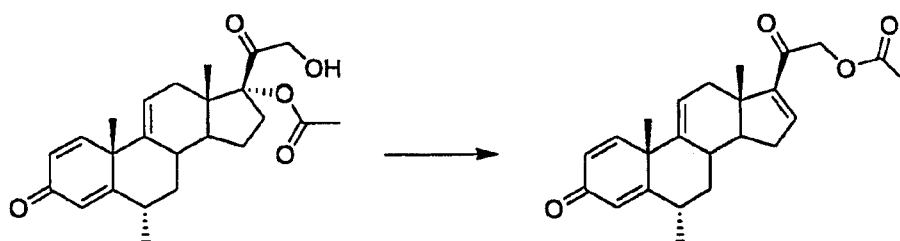
10 (2'R,4'R,6S,10R,13S)-2'-acetil-2',6,10,13-tetrametil-7,8,10,12,13,14,15,16-octahidrospro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxano]-3,5'(6H)-diona: se disuelve acetato de 2-((6S,10R,13S)-17-hidroxi-6,10,13-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo en tolueno y se calienta con 1,5 equivalentes de ortoacetato de etilo y una traza de hidrocloreto de piridinio. El etanol se retira por destilación de la mezcla de reacción para llevarla a su finalización.

Etapa 3



15 Acetato de (6S,10R,13S)-17-(2-hidroxiacetil)-6,10,13-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo: La mezcla de reacción de la etapa 3 se concentra, se disuelve en tetrahidrofurano, y se trata con ácido clorhídrico diluido. Un tratamiento acuoso estándar da el compuesto del título.

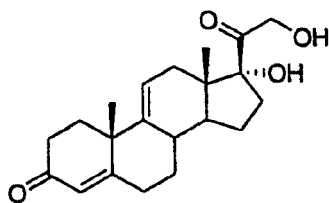
Etapa 4



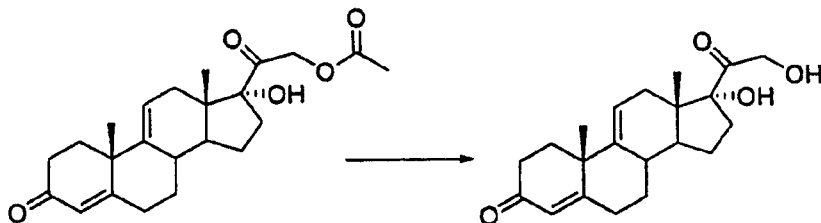
20 Acetato de 2-oxo-2-((6S,10R,13S)-6,10,13-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15-octahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etilo: Se calienta acetato de (6S,10R,13S)-17-(2-hidroxiacetil)-6,10,13-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo con 2 equivalentes de carbonato de potasio en dimetilformamida. Un tratamiento acuoso estándar da el compuesto del título.

Ejemplo 1

25 (10S,13S,17R)-17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13-dimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3(2H)-ona:



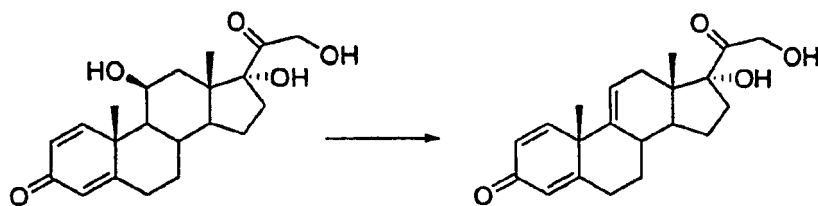
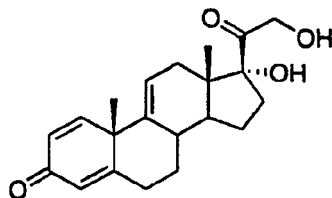
Etapa 1



- 5 (10S,13S,17R)-17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13-dimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3(2H)-ona: disponible en el mercado como acetato de Anecortavo. El compuesto del título se puede sintetizar según el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 2, sustituyendo acetato de 2-((10S,13S,17R)-17-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo por acetato de 2-oxo-2-((10S,13S,16R,17S)-10,13,16-trimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etilo.

10 Ejemplo 2

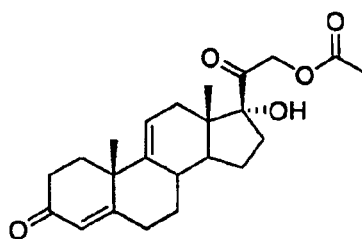
(10S,13S,17R)-17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13-dimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona



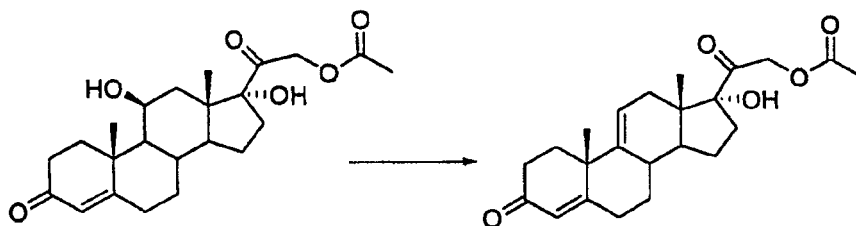
- 15 (10S,13S,17R)-17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13-dimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona: El compuesto del título se puede sintetizar según los procedimientos del Ejemplo 3, Etapa 1 y Ejemplo 1, Etapa 1, sustituyendo acetato de prednisolona por acetato de hidrocortisona.

Ejemplo 3

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



Etapa 1

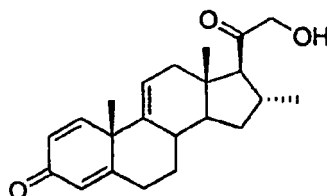


5 Acetato de 2-((10S,13S,17R)-17-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo: El compuesto del título puede ser sintetizado a partir de acetato de hidrocortisona según el procedimiento descrito en la patente europea EP 0097328. Se añaden 405 g (1 mol) de acetato de hidrocortisona a una mezcla de 2 litros de N-N-dimetilformamida y 350 ml de piridina, y, con agitación a temperatura ambiente, se añaden 260 g de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se calienta, se mantiene a 80 a 85 °C durante 1 hora, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade metanol (7 litros). Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con metanol y agua, y se secan a presión reducida para dar el compuesto del título.

10

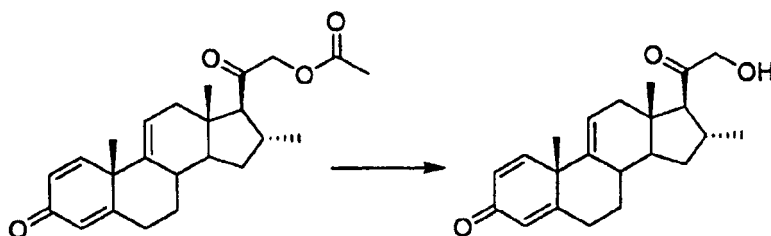
Ejemplo 6

(10S,13S,16R,17S)-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona



15

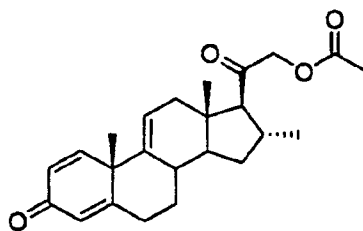
Etapa 1



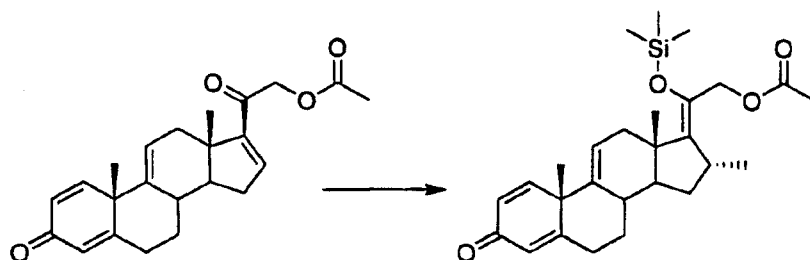
20 (10S,13S,16R,17S)-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona: Una disolución del producto del Ejemplo 7, etapa 2, en cloruro de metileno y metanol (cloruro de metileno/metanol 1:3) se agita en una atmósfera inerte y se enfría en un baño de hielo. Se añade carbonato de potasio acuoso mediante jeringuilla. La reacción se agita a 5°C durante 2 horas. Después la reacción se neutraliza con HCl 1N y se concentra. Después de repartir entre agua y cloruro de metileno, la disolución del producto se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7

Acetato de 2-oxo-2-((10S,13S,16R)-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etilo



Etapa 1



5

Acetato de 2-((10S,13S,16R)-10,13,16-trimetil-3-oxo-7,8,12,13,15,16-hexahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17(6H,10H,14H)-iliden)-2-(trimetilsililo)etilo: (véase K.P. Shephard, patente de EE.UU. 4.975.536; 4 de diciembre de 1990; Preparación 1, col. 8). En un reactor 1 secado previamente se añadieron 36,64 gramos (100 mmoles) de acetato de 2-((10S,13S)-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15-octahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo (producto comercial de Pfizer). El material de partida se disolvió en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro y 200 ml de diclorometano anhidro. Se añadió trimetilsilimidazol (20,0 ml, 136 mmol). Esta disolución se enfrió hasta -50°C bajo un pequeño flujo de nitrógeno.

10

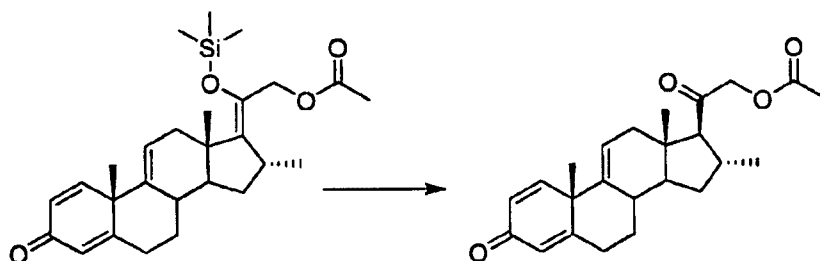
En un reactor 2 secado previamente se añadió propionato de cobre II (2,10 gramos, 10,0 moles), 150 ml de tetrahidrofurano anhidro, y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona anhidra. La mezcla se enfrió hasta -50°C y se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3M, 10,0 ml) a lo largo de aproximadamente 5 minutos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Los contenidos del reactor 2 fueron transferidos al reactor 1 por medio de una cánula rápidamente (aproximadamente 30 segundos), y el reactor 2 se enjuagó con 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, y esto fue canulado también al reactor 1. Se abasteció una bomba con cloruro de metilmagnesio (3M, 45,0 ml) y se bombeó al reactor 1 a lo largo de 45 min (ajuste de la bomba a 1,0 ml/min). El reactor 1 se agitó adicionalmente a -50°C durante 1 hora, después se calentó hasta -30°C durante una noche.

15

20

Se añadió tolueno (1 l) y se llevó la temperatura a 0°C. La mezcla se extrajo con 2 x 500 ml de ácido acético al 5% (frío), después con 200 ml de cloruro de sodio al 25%. Las fases acuosas se extrajeron a la inversa con 300 ml de tolueno. Los extractos de tolueno combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite viscoso. Rendimiento - 57,8 gramos.

25 Etapa 2



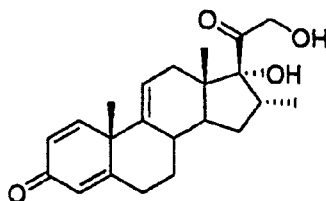
30

acetato de 2-oxo-2-((10S,13S,16R,17S)-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etilo: El producto bruto de la etapa 1 se disuelve en acetato de etilo, y se suspende con HCl 1N acuoso hasta que la hidrólisis está completa. El ácido acuoso se neutraliza con bicarbonato de potasio acuoso, y la fase de acetato de etilo se seca, se filtra y se concentra hasta un semisólido.

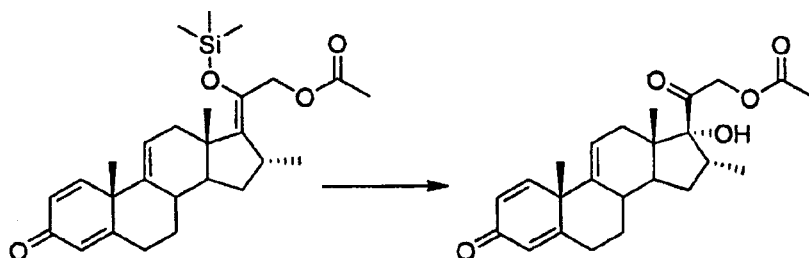
Ejemplo 8

(10S,13S,16R,17R)-17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-

ciclopenta[a]fenantren-3-ona

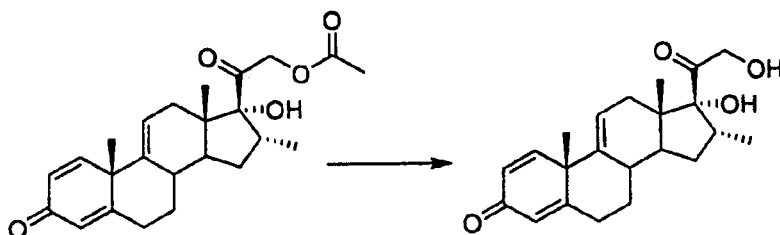


Etapa 1



- 5 Acetato de 2-((10S,13S,16R,17R)-17-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo: se disuelve (Z)-2-((10S,13S,16R)-10,13,16-trimetil-3-oxo-7,8,12,13,15,16-hexahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17(6H,10H,14H)-iliden)-2-(trimetilsililoxi)etilo en cloruro de metileno y se enfría la mezcla hasta 0 grados Celsius. Se añade gota a gota una disolución de ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno y se agita la mezcla durante 4 horas. La fase orgánica se lavó con ácido acético acuoso y después bisulfito acuoso. La fase orgánica se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.
- 10

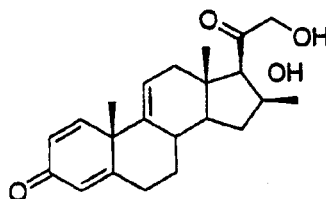
Etapa 2



- 15 (10S,13S,16R,17R)-17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona: Preparada según el Ejemplo 8, Etapa 2, sustituyendo acetato de 2-((10S,13S,16R,17R)-17-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetilo por acetato de 2-oxo-2-((10S,13S,16R,17S)-10,13,16-trimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etilo.

Ejemplo 9

- 20 (10S,13S,16S,17R)-17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona



La actividad de los compuestos en los Ejemplos 1-9 como moduladores de NF-κB se ilustra en los siguientes ensayos. Se predice que los otros compuestos enumerados anteriormente, que no han sido preparados y/o ensayados aún, tienen actividad en estos ensayos también.

- 25 Ensayo de actividad biológica

Ensayo de cribado de inhibidores de NF-κB in vitro

5 Se usaron células musculoesqueléticas C2C12 transfectadas de manera estable con un constructo mensajero de luciferasa regulado bajo copias múltiples del elemento de respuesta de NF-κB (Panomics, Fremont, CA) para cribar inhibidores de NF-κB. Estas células fueron mantenidas a 37°C con 5% de CO₂ en un incubador de cultivos tisulares con medio Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) que contenía 10% de suero bovino fetal (FBS) (ATCC, Manassas, VA), Penicilina 100 U/ml, Estreptomicina 100 µg/l, y 100 µg/l de Higromisina B (Roche, Indianapolis, IN).
 10 Los ensayos de cribado se realizaron en mioblastos (cultivados en medio que contenía 10% de FBS) en placas de 96 pocillos por duplicado a una concentración de células de 5 x10⁴ células por pocillo en un volumen de 100 µl. Las células fueron pretratadas con diversas concentraciones (0,01 µg/ml a 10 µg/ml) de compuesto durante 24 horas de duración antes de estimularlas con factor α de necrosis tumoral (TNF-α) (10 ng/ml) durante otras 24 h. Se incluyó prednisolona en cada placa ensayada como control positivo. Después de completarse la incubación las células fueron lavadas dos veces con PBS y lisadas con tampón de lisis celular para medir la actividad de luciferasa (Promega Corp, Madison, WI) usando un luminómetro Centro LB 960 (Berthold Technologies, GmbH & Co, Bad Wildbad, Alemania). Las unidades de luminiscencia relativa con estimulación con TNF-α en ausencia de fármacos fueron consideradas como 100% por ciento y los datos se representaron como % de inhibición relativa a activación de NF-κB inducida por TNF-α.
 15

Tabla 1 - Inhibición dependiente de la dosis de NF-κB en el ensayo de luciferasa en células musculoesqueléticas C2C12

Ejemplo N°	0,01 ug/ml	0,1 ug/ml	1 ug/ml	10 ug/ml
1	++	++	++	+++*
2	++	++	++*	+++*
3	+	+	++*	+++*
4	-	-	-	+
5	-	-	+	+
6	++	++*	+++*	++++*
7	+	++*	+++*	++++*
8	++	++*	+++*	++++*
9	+	++*	++*	+++*

- indica ≥ 100% de inhibición

20 + indica 80-100% de inhibición

++ indica 60-80% de inhibición

+++ indica 40-60% de inhibición

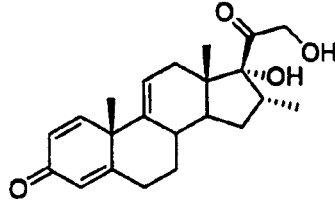
++++ indica 20-40% de inhibición

* indica p<0,01

25 La viabilidad celular se ensayó en placas por duplicado mediante MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) (Sigma, Saint Louis, Missouri) según los protocolos del fabricante. El tanto por ciento de viabilidad celular se calculó en relación a células no tratadas. No hubo una disminución significativa en viabilidad celular (< 80%) para ninguno de los Ejemplos 1-9 a ninguna de las dosis (0,01, 0,1, 1 y 10 µg/ml) ensayadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis y asma, en donde dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



- 5
2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad es asma.
 3. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad es artritis.