

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 665**

51 Int. Cl.:

C07J 71/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2010 E 10759128 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2414377**

54 Título: **Derivados novedosos de compuestos esteroideos de [3,2-c]pirazol con actividad glucocorticoide**

30 Prioridad:

03.04.2009 US 166325 P

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

03.05.2016

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BLADH, HÅKAN;
BURKAMP, FRANK;
GABOS, BALINT y
HANSEN, PETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 568 665 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

Derivados novedosos de compuestos esteroides de [3,2-c]pirazol con actividad glucocorticoide.

La presente divulgación se refiere a compuestos que tienen actividad agonista del receptor de glucocorticoesteroides, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso terapéutico, particularmente para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Los glucocorticoesteroides (GC) que tienen propiedades antiinflamatorias son bien conocidos y ampliamente utilizados para el tratamiento de enfermedades como artritis inflamatoria (p. ej. artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica), otras enfermedades reumatoides como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis incluidas arteritis temporal y poliartritis nudosa, enfermedad intestinal inflamatoria como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedades pulmonares como asma y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, al igual que otras muchas otras afecciones como polimialgia reumática. Los GC también han sido muy utilizados por sus propiedades inmunosupresoras en la prevención y el tratamiento de rechazo a trasplantes. Finalmente los GC han sido utilizados por sus efectos antitumorales en neoplasias.

Los GC actúan a través de los receptores específicos de glucocorticoides (RG) que integran la superfamilia de los receptores nucleares. La unión del ligando promueve la dimerización del receptor, la unión del ADN y la activación transcripcional. Este mecanismo de acción de los GC está bien definido *in vitro* y es fundamental para la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, de la gluconeogénesis así como de la transcripción de los genes antiinflamatorios como la fosfatasa proteína quinasa-1 activada por mitógeno (MKP-1) y el inhibidor secretorio de la proteasa leucocitaria (SLPI), *in vivo*. El receptor unido al ligando también es capaz de suprimir la transcripción de genes de manera independiente de la dimerización, mediante interferencia con la actividad de los factores de transcripción, como AP-1 y NFκB, que tienen un papel fundamental en la reacción inflamatoria.

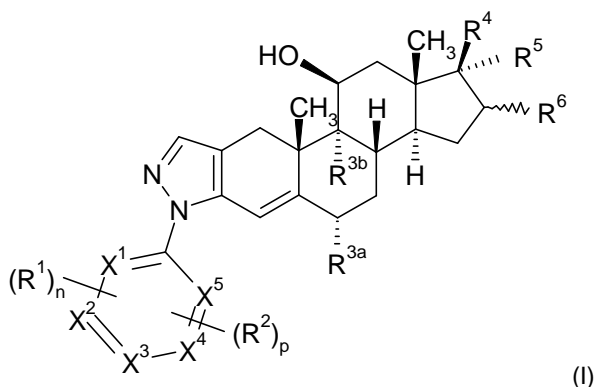
Después de la unión del ligando, el RG se transloca desde el citoplasma de la célula al núcleo y se une a elementos de respuesta a los glucocorticoides en regiones reguladoras de los genes que son el objetivo. Después el RG activado recluta cofactores, incluida la proteína de interacción con el receptor de glucocorticoides 1 (GRIP-1) y el coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1). Estas proteínas accesorias se unen al receptor y vinculan al RG con la maquinaria de transcripción general para dirigir la transcripción de los genes que son el objetivo.

Los efectos de los glucocorticoides sobre la transcripción pueden ser mediados tanto por la unión directa del RG activado al ADN que es el objetivo, la homodimerización y el reclutamiento de coactivadores (que se conoce como "transactivación") como también por la interferencia de los RG con la función de otros factores de transcripción, incluidos AP-1 y NFκB, formando complejos con esos otros factores de transcripción y evitando su unión a los genes que son el objetivo dando lugar a la represión de los genes que normalmente son regulados por AP-1 o NFκB (que se conoce como "transrepresión"). Estos dos modos de actividad del receptor son dissociables y se pueden conservar los efectos negativos sobre la actividad de NFκB en ausencia de transactivación. Parece que la trans-represión es responsable en gran medida de mediar en la actividad antiinflamatoria terapéuticamente deseable del RG. Es interesante que la CI_{50} para la inhibición de AP-1 o NFκB (0.04 nM) es menor que la CE_{50} para la activación de los genes que son el objetivo (5 nM) y frecuentemente se requieren dosis aún mayores de los GC para tratar pacientes con enfermedad inflamatoria. Una explicación es que las citocinas expresadas en el sitio de inflamación pueden inducir una resistencia relativa a los glucocorticoides, por ejemplo mediante activación de AP-1 o NFκB. Esto es importante porque muchas citocinas proinflamatorias señalan mediante la activación de NFκB y una acción antiinflamatoria fundamental de los GC debe sin embargo ser mediada mediante oposición a la acción de NFκB.

La solicitud de patente japonesa publicada N° 60067495 describe ciertos pregnenopirazoles como antiinflamatorios.

Hannah, J. et al, J. Med. Chem. 18(2), 168-172 (1975) también describe corticoides pirazolo como agentes antiinflamatorios tópicos.

Nuestra solicitud de patente internacional en tramitación N° PCT/GB2008/050890 se refiere a compuestos de fórmula



donde

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ cada uno independientemente representa CH o un átomo de nitrógeno, siempre y cuando no más de dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ puedan representar simultáneamente un átomo de nitrógeno;

n y p cada uno independientemente representa 0 ó 1;

5 R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

R² representa un átomo de halógeno, -C(O)OCH₃, -C(O)-S-CH₂CN, -C(O)-S-CH₃, -C(O)-heterociclilo, -SO₂CH₃, un grupo C₂-C₆ alqueno, o un grupo metilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, -OCH₂CH=CH₂ o -NR⁷R⁸;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o de flúor;

10 R⁴ representa -C(O)-S-C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂Cl, -C(O)-Y-CH(R¹¹)-R⁹ o -C(O)-CH(R¹¹)-Y-R⁹;

R⁵ representa hidroxilo, -OCH₂SCH₃, -O-C(O)-R¹⁰, -O-C(O)-NH-R¹⁰, -O-C(O)-O-R¹⁰ o -O-C(O)-S-R¹⁰;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo, y cuando R⁵ es diferente del grupo hidroxilo, R⁶ puede representar además un grupo hidroxilo;

15 R⁷ y R⁸ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁-C₃ alquilo o C₁-C₃ hidroxialquilo, o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene otro heterogrupa en el anillo seleccionado entre nitrógeno, S(O)_m y oxígeno, pudiendo estar el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, C₁-C₃ alquilo y C₁-C₃ hidroxialquilo;

20 m es 0, 1 ó 2;

Y presenta un átomo de oxígeno o azufre o un grupo >NH;

25 R⁹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -S-CN, -C(O)N(R¹²)₂, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, C₁-C₆ alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con -OC(O)CH₃), C₁-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, -C(O)-S-C₁-C₆ alquilo, -C(=CH₂)-O-CH₂OCH₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino o C₃-C₇ cicloalquilo, pudiendo estar los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, hidroximetilo, C₁-C₄ alcoxi y C₁-C₄ alquilcarbonilo;

30 R¹⁰ representa C₁-C₆ alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquilcarbonilo o C₃-C₇ cicloalquilo) o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros, saturado o insaturado, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfino, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, amino (-NH₂), carboxamido (-CONH₂), (mono) C₁-C₆ alquilamino, (di) C₁-C₆ alquilamino y fenilo;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

cada R¹² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

35 siempre que, cuando R⁴ representa -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂OC(O)C₂H₅ o -C(O)CH₂Cl, X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ cada uno representa CH y R⁵ representa -O-C(O)-R¹⁰ donde R¹⁰ representa C₁-C₆ alquilo, entonces al menos uno de R¹ y R² está presente;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 La presente divulgación estipula compuestos que son abarcados por la fórmula (I) de, pero no específicamente divulgados en, nuestra solicitud de patente internacional en tramitación N° PCT/GB2008/050890 mencionada precedentemente.

Por consiguiente, la presente invención estipula el compuesto de fórmula (I) como los definidos precedentemente, que es:

45 Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-[(fluorometil)sulfanil]carbonil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados previamente y los de la presente divulgación pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, p. ej., una sal de adición de ácido como una sal de clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

- 5 Se debe comprender que los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas, y la presente invención abarca todas esas formas solvatadas. Los tautómeros y sus mezclas también constituyen un aspecto de la presente invención.

10 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de glucocorticoides, y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento de:

1. aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, inclusive bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (que incluye las inducidas por aspirina y AINE) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluso
15 bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica el tratamiento antineoplásico e infección crónica, incluidas tuberculosis y aspergilosis y otras micosis; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluso el tratamiento de la tos
20 crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica inclusive rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluida la rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluido el resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus (incluso SRAG) y adenovirus;

2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas y reacciones de
25 hipersensibilidad retardada; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluidas las erupciones fijas por fármacos;

3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluidas conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis incluso oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones inclusive virales, fúngicas y bacterianas;

4. genitourinario: nefritis incluidas intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluidas cistitis aguda y
35 crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina);

5. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico luego, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o luego de transfusión sanguínea; o enfermedad crónica injerto contra huésped;

6. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus
40 eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary;

7. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluidos tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y neoplasias que afectan a la médula ósea (inclusive leucemias) y sistemas
45 linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; inclusive la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,

8. enfermedades infecciosas: enfermedades virales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, virus de la viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, virus de la gripe, virus para-gripal; enfermedades bacterianas como tuberculosis e infección por
50 mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, como enfermedades micóticas, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, pneumocistis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

Por consiguiente, la presente invención estipula el compuesto de fórmula (I), como los definidos precedentemente, que es:

Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-((fluorometil)sulfanil)carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-

il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en terapia.

5 En otro aspecto, la presente invención estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), como los definidos precedentemente, que es:

Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-((fluorometil)sulfanil)carbonil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

10 En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

15 Se espera que la profilaxis sea particularmente importante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o por el contrario se considera que tienen un mayor riesgo de sufrir, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas que tienen riesgo de sufrir una enfermedad o afección en particular son generalmente las que tienen antecedentes familiares de dicha enfermedad o afección, o aquellas a las que se les ha determinado mediante pruebas genéticas o detección sistemática que son particularmente propensas a sufrir la enfermedad o afección.

20 En particular, los compuestos de la presente invención (incluso sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden usar en el tratamiento del asma {como el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o inducida por el polvo, particularmente el asma crónica o inveterada (por ejemplo asma de aparición tardía o hiperreactividad de las vías respiratorias)}, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la rinitis alérgica.

25 La invención también estipula el uso de un compuesto de la reivindicación 1, un método para tratar, o reducir el riesgo de sufrir, una enfermedad o afección obstructiva de las vías respiratorias (p. ej. asma o EPOC) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como los definidos previamente, que es:

Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-((fluorometil)sulfanil)carbonil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Para los usos terapéuticos mencionados antes la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, la vía de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si es inhalada, puede estar en el rango entre 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) y 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención, puede estar en el rango entre 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

40 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar solos pero generalmente se administrarán como una composición farmacéutica en la cual el compuesto, o su sal, (principio activo) está asociado a un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo de la vía de administración, la composición farmacéutica contendrá preferentemente entre 0.05 y 99% p/p (por ciento en peso), más preferentemente entre 0.05 y 80% p/p, aún más preferentemente entre 0.10 y 70% p/p e incluso más preferentemente entre 0.10 y 50% p/p de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en el total de la composición.

45 La presente invención también estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como los definidos precedentemente, que es:

Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-((fluorometil)sulfanil)carbonil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo,

50 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención estipula además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que

comprende mezclar un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (por ejemplo en la piel, los pulmones y/o las vías respiratorias) en la forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler[®]; o sistémicamente, por ejemplo, mediante administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de una solución, suspensión o emulsión estéril para inyección (inclusive intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión); o mediante administración rectal en forma de supositorios.
- 10 Las formulaciones de polvo seco y aerosoles HFA presurizados de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para la inhalación, es deseable que el compuesto, o su sal, esté finamente dividido. El compuesto, o su sal, finamente dividido tiene preferentemente un diámetro medio de masa menor de 10 micrómetros (μm) y se puede suspender en una mezcla propelente con ayuda de un dispersante, como un ácido graso C_8 - C_{20} o una de sus sales, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido,
- 15 un alquilsacárido, un tensoactivo perfluorado o polietoxilado u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser monodosis o multidosis y puede ser un inhalador de polvo seco activado por la respiración.

- 20 Una posibilidad es mezclar el compuesto, o su sal, finamente dividido, con un excipiente, por ejemplo, un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los excipientes adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente el compuesto, o su sal, finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla de polvo también se puede distribuir en cápsulas de gelatina dura, en las que cada una contenga la dosis deseada del principio activo.

- 25 Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se desintegren durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se puede introducir en el depósito de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler[®] en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que luego es inhalada por el paciente. Con este sistema el principio activo, con o sin sustancia portadora, es suministrado al paciente.

- 30 Para la administración oral el compuesto de la invención (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se puede mezclar con un ayudante o un excipiente, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de la celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimir en forma de comprimidos. Si se necesitan comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describió antes, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener,
- 35 por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

- 40 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se puede mezclar, por ejemplo, con un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto, o su sal, usando los excipientes mencionados antes para los comprimidos. También se pueden rellenar cápsulas de gelatina dura con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contengan el compuesto de la invención siendo el resto un azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener colorantes, saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como espesante u otros excipientes conocidos por los expertos.

- 45 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

- 50 La invención, por consiguiente, se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición o formulación farmacéutica que contenga un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra conjunta o consecutivamente o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas.

- 55 En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como (pero no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden combinar con los agentes siguientes: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante AINE) que incluyen los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2 ya sea aplicados tópicos o sistémicamente (como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como

ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); dadores de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINOD, por sus siglas en inglés); glucocorticoesteroides (administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; 5 leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones parenterales u orales de oro; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales como glucosamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con una citocina o un agonista o antagonista de la función de citocina, (inclusive agentes que actúan sobre las rutas de señalización de la citocina como los moduladores del sistema SOCS) que incluyen los alfa, beta y gama-interferones; el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1); las interleucinas (IL) incluidas IL1 a 17, y los antagonistas o inhibidores de las interleucinas como anakinra; los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y los antagonistas del receptor del TNF que incluyen las moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y agentes de bajo peso molecular como pentoxifilina.

Además la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B (como CD20 (rituximab), MRA-aLLI6R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un modulador de la función del receptor de quimiocina como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un inhibidor de las metaloproteasas de matriz (MMP, por sus siglas en inglés), es decir, las estromelinas, las colagenasas y las gelatinasas, así como las agreganasas; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10) y estromelina-3 (MMP-11), y MMP-9 y MMP-12, incluidos agentes como la doxicilina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína que activa la 5-lipooxigenasa (FLAP) como; zileuton; ABT-761; fenileuton; tepoxalín; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina como L-746,530; o un compuesto indol o quinolina como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un antagonista del receptor para los leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4 y LTE4 seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazin-3-1 como L-651,392; los compuestos amidino como CGS-25019c; las benzoxalaminas como ontazolast; las bencenocarboximidamidas como BILL 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un inhibidor de las fosfodiesterasas (PDE) como una metilxantina incluidas teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE inclusive un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un antagonista del receptor tipo 1 de la histamina como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicados oral, tópica o parenteralmente.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un inhibidor de la bomba de protones (como omeprazol) o un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de la histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un antagonista del receptor tipo 4 de la histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un vasoconstrictor simpaticomimético agonista del adrenorreceptor alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudofedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de

etilnorepinefrina.

- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un anticolinérgico incluido un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) como atropina, hioscina, glucopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.
- La presente invención se refiere además todavía a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agonista del adrenergico beta (incluidos los receptores beta subtipos 1-4) como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol o uno de sus enantiómeros quirales.
- 10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una cromona, como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agente que module un receptor nuclear de hormonas como los PPAR.
- 15 La presente invención se refiere además todavía a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con una inmunoglobulina (Ig) o una preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que module la función de Ig como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con otro antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditanol o calcipotriol.
- 20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores como las tiopurinas.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agente antibacteriano como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un antiviral que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de la proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa como nevirapina o efavirenz.
- 25 La presente invención se refiere además todavía a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agente cardiovascular como un bloqueador del canal del calcio, un bloqueador del adrenergico beta, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un reductor de los niveles de lípidos como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de los glóbulos sanguíneos como pentoxifilina; trombolíticos, o un anticoagulante como un inhibidor de la agregación plaquetaria.
- 30 La presente invención se refiere además todavía a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agente del SNC como un antidepresivo (por ejemplo sertralina), un fármaco anti-Parkinson (como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol un inhibidor de MAOB como selegina y rasagilina, un inhibidor de COMT como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico-sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.
- 35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico que actúa a nivel central o periférico (por ejemplo un opioide o uno de sus derivados), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros antidepresivos, paracetamol, o un antiinflamatorio no esteroideo.
- 40 La presente invención se refiere además todavía a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un anestésico local aplicado parenteral o tópicamente (incluso inhalado) como lignocaína o uno de sus derivados.
- 45 Un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis que incluye un agente hormonal como raloxifeno o un bifosfonato como alendronato.
- 50 La presente invención se refiere además todavía a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con: (i) un inhibidor de la triptasa; (ii) un antagonista del factor de activación plaquetario (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de interleucinas (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de la

molécula de adhesión que incluyen los antagonistas de VLA-4; (vi) la catepsina; (vii) un inhibidor de la quinasa como un inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (como un inhibidor de la quinasa MAP por ejemplo p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa implicada en la regulación del ciclo celular (como una quinasa dependiente de cilina); (viii) un inhibidor de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) un antagonista del receptor de la quinina-B1-o B2-; (x) un agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) un inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) un agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) el factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) el factor de crecimiento de los fibroblastos por ejemplo el factor de crecimiento de los fibroblastos básico (bFGF); (xvii) el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) la crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de la taquiquinina NK1 o un antagonista del receptor NK3 como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) or D-4418; (xx) un inhibidor de la elastasa como UT-77 o ZD-0892; (xxi) un inhibidor de la enzima convertidora del TNF-alfa (TACE); (xxii) un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS); (xxiii) molécula homóloga receptora quimioatrayente expresada en las células TH2, (como un antagonista de CRTH2); (xxiv) un inhibidor de P38; (xxv) un agente que module la función de los receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) un agente que module la actividad de los receptores purinérgicos como P2X7; (xxvii) un inhibidor de la activación del factor de transcripción como NF κ B, API o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor de glucocorticoides.

En otro aspecto la presente invención estipula una combinación (dosis fija) (por ejemplo para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como las definidas precedentemente, y uno o más agentes seleccionados independientemente entre:

- un agonista selectivo del adrenergico β_2 (como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol);
- un inhibidor de la fosfodiesterasa (como un inhibidor de PDE4);
- un inhibidor de la proteasa (como un inhibidor de la elastasa de neutrófilos o la metaloproteasa de matriz MMP-12);
- un anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina (como un antagonista del receptor CCR1); y
- un inhibidor de la función de las quinasas (como las quinasas p38 o IKK);

y opcionalmente uno más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también estipula un producto farmacéutico que comprende una preparación de un primer principio activo que es un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como las definidas precedentemente, y una preparación de un segundo principio activo que es:

- un agonista selectivo del adrenergico β_2 ;
- un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina; o
- un inhibidor de la función de las quinasas;

donde las preparaciones son para administración simultánea, consecutiva o por separado a un paciente que las necesita.

En otro aspecto la invención también estipula un juego que comprende una preparación de un primer principio activo que es un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como las definidas precedentemente, y una preparación de un segundo principio activo que es:

- un agonista selectivo del adrenergico β_2 ;
- un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina; o
- un inhibidor de la función de las quinasas;

e instrucciones para la administración simultánea, consecutiva o por separado de las preparaciones a un paciente que las necesita.

Un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una de sus combinaciones, como los que se usan en oncología médica, como un agente alquilante (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato como una fluoropirimidina como

- 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un antimetabólico (por ejemplo un alcaloide de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina o un taxoide como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un citostático como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador de los receptores de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestágeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa como finasterida;
- (iii) un agente que inhiba la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor uroquinasa activador del plasminógeno);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo anti-factor de crecimiento, (por ejemplo anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinasa como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) un antiangiogénico como uno que inhiba los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que actúe por otros mecanismos (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente para daño vascular como combretastatina A4 o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los blancos indicados a continuación, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente utilizado en un método genoterápico, por ejemplo los métodos para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen) métodos como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y métodos que aumentan la tolerabilidad del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia; o
- (ix) un agente utilizado en un método inmunoterápico, por ejemplo métodos ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos;
- La presente invención se explicará ahora más detalladamente por referencia a los ejemplos ilustrativos siguientes en los cuales se usan las abreviaturas que siguen:
- | | |
|---------------------------------|----------------------|
| EtOAc | acetato de etilo |
| HCl | ácido clorhídrico |
| H ₂ S | ácido sulfhídrico |
| CH ₂ Cl ₂ | diclorometano (DCM) |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| NaH | hidruro de sodio |
| MgSO ₄ | sulfato de magnesio |
| NaNO ₂ | nitrito de sodio |
| K ₂ CO ₃ | carbonato de potasio |

	SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
5	DIEA	diisopropiletilamina
	DME	éter dimetílico
	DCM	diclorometano
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOH	etanol
10	Et ₂ O	éter dietílico
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
	HCl	ácido clorhídrico
	NaHCO ₃	carbonato ácido de sodio
15	Et ₃ N	trietilamina
	MeOH	metanol
	MeCN	acetonitrilo
	CH ₃ CN	
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
20	NMP	N-metilpirrolidina
	conc.	concentrado(a)
	ta	temperatura ambiente
	h	horas
	min	minutos
25	M	molar
	MS	espectrometría de masas
	APCI	método de ionización química atmosférica
	ESI	método de ionización por electronebulización
	NMR	resonancia magnética nuclear
30	SCX	extracción en fase sólida con ácido sulfónico como sorbente
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC/MS	cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas

Métodos generales

35 Los espectros NMR se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX 300 MHz o en un instrumento Varian Inova 400 MHz. Se usaron los picos centrales de cloroformo-*d* (H 7.26 ppm), acetona-*d*₆ (H 2.05 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_H 1.94 ppm) o DMSO-*d*₆ (H 2.50 ppm) como referencias internas.

Se usaron los métodos siguientes para el análisis por LC/MS:

Instrumento Agilent 1100; columna Waters Symmetry 2,1 x 30 mm; masa con APCI; velocidad de flujo 0,7 mL/min; longitud de onda 254 nm; solvente A: agua + 0.1% de TFA; solvente B: acetonitrilo + 0,1 % de TFA; gradiente 15-95% de B en 2,7 min, 95% de B en 0,3 min.

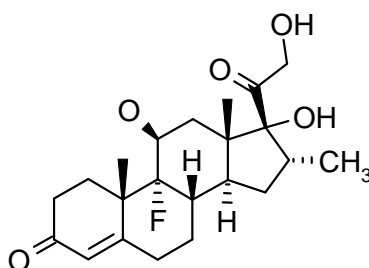
Se llevó a cabo una cromatografía en columna usando gel de sílice (0,040-0.063 mm, Merck).

- 5 Para la HPLC preparativa se usó una columna Kromasil® KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua (0.1% de TFA) a una velocidad de flujo de 10 ml/min o una columna XTerra® Prep MS C₁₈ OBD™, 5 µm, 19 x 50 mm (acetonitrilo/agua/0.1% de NH₃) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Se usó UV=254 nm o 220 nm para la detección.

- 10 A menos que se indique algo diferente, los materiales de partida se adquirieron en el comercio. Todos los solventes y reactivos comerciales tenían calidad analítica y se usaron como se recibieron.

Producto intermedio 1

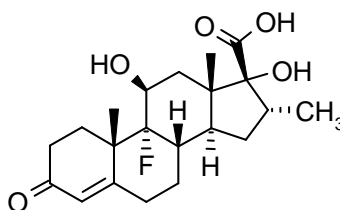
(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3(2H)-ona



- 15 En un balón de 1000 mL se suspendió dexametasona (10 g, 25.48 mmol) en EtOAc (400 mL) y etanol (100 mL) y se agregó cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (catalizador de Wilkinson, 2.5 g, 2.70 mmol) junto con una barra de agitación magnética. La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una semana y se agregó 1.0 g más del catalizador. Se dejó proceder la reacción durante otra semana y la mezcla resultante se concentró al vacío para obtener un sólido que se suspendió en DCM (100 ml), y la suspensión se filtró. El sólido obtenido se lavó con 3 porciones de DCM (50 ml) y se secó al aire en el sínter, produciendo 9.6 g del compuesto buscado como un sólido blancuzco. APCI-MS m/z: 395 [MH⁺].
- 20

Producto intermedio 2

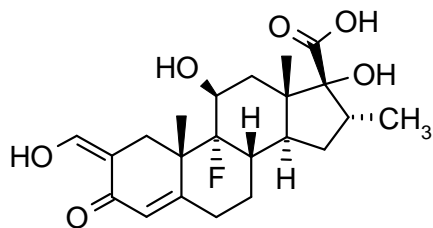
Ácido (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantreno-17-carboxílico



- 25 En un balón de 500 mL se disolvió producto intermedio 1 (9.5 g, 24.08 mmol) en THF (200 mL) y se agregó una solución de ácido ortoperoyódico (10.98 g, 48.17 mmol) en 80 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó durante 2 horas a la misma temperatura, el solvente orgánico se eliminó al vacío y la suspensión húmeda resultante se diluyó con agua (100 ml). El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua en el filtro y se secó en el sínter en una corriente de aire, dando 9.0 g del producto deseado como un sólido blancuzco. APCI-MS m/z: 381 [MH⁺].
- 30

Producto intermedio 3

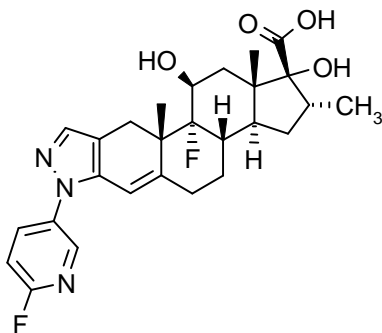
Ácido (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R,Z)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-2-(hidroximetileno)-10,13,16-trimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[*a*] fenantreno-17-carboxílico



5 En un balón de 1000 mL, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo se agregó hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 10.32 g, 236.56 mmol) y THF seco (150 mL) para dar una suspensión blanca que se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se agregó el producto intermedio 2 (9 g, 23.66 mmol) seguido de formiato de etilo (96 mL, 1182.81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 2 horas. La reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de NaOH 2 M (50 ml), la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y a continuación se transfirió a un embudo de separación donde se dejaron separar las fases. Se recogió la fase acuosa y la fase orgánica se extrajo con otros 40 ml de NaOH 2 M. Las fases acuosas combinadas se diluyeron con agua (50 ml), se lavaron con Et₂O (50 ml) y se acidificaron con HCl 4 M (90 ml).
 10 El producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se secaron en Na₂SO₄. La filtración y la evaporación de la solución orgánica al vacío produjeron 7.2 g del producto deseado como una espuma anaranjada que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 409 [MH⁺].

Producto intermedio 4

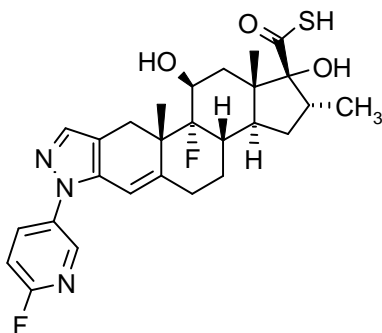
15 Ácido (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico



20 En un balón de 500 mL se disolvió producto intermedio 3 (7.2 g, 17.63 mmol) en ácido acético (100 mL) y la solución se desgasificó con gas de nitrógeno, N₂. Se agregó 2-fluoro-5-hidrazinilpiridina (2.465 g, 19.39 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó con un agitador magnético durante 30 minutos. La solución se liofilizó durante toda la noche para producir 8.7 g del producto deseado como un sólido anaranjado. APCI-MS m/z: 500 [MH⁺].

Producto intermedio 5

Ácido S-(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

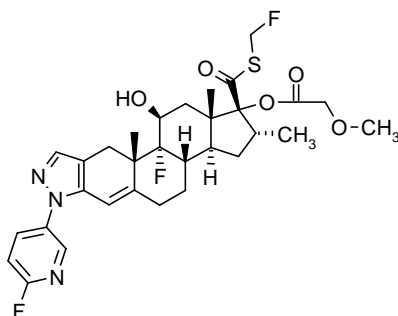


25 En un balón de 100 mL se disolvió el producto intermedio 4 (8,7 g, 17,62 mmol) en DMF (20 mL) y se agregó di(1H-imidazol-1-il)metanona (CDI, 5.71 g, 35.23 mmol) a temperatura ambiente. Una vez que cesó el desprendimiento de gas, la mezcla se agitó en un matraz sellado durante toda la noche. A continuación se burbujeó ácido sulfhídrico (H₂S) a

través de la solución durante 10 minutos y la solución resultante se dejó en agitación durante otros 10 minutos. La solución se agregó a 200 ml de HCl 1 M en un embudo de separación y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0.5 M (3 x 100 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (40 ml), a continuación se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el solvente orgánico se evaporó al vacío para dar 9.0 g del producto deseado como una espuma anaranjada que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 516 [MH⁺].

Ejemplo 1

Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo



En un balón de 250 mL se disolvió producto intermedio 5 (8.8 g, 17.07 mmol) en DCM (80 mL) y se agregó trietilamina (5.91 mL, 42.67 mmol). A la mezcla en agitación se le agregó cloruro de 2-metoxiacetilo (3.89 g, 35.84 mmol), mientras se enfriaba en un baño de agua, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó N₁-etil-N₂,N₂-dimetiletano-1,2-diamina (3.48 mL, 22.19 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Se agregó una solución al 60% de bromofluorometano (4.82 g, 25.60 mmol) en DMF, seguida de trietilamina (2 ml) y la reacción se dejó en agitación por otros 30 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío y se particionó entre EtOAc (150 ml) y HCl 1 M (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0.5 M (2 x 100 ml), agua (100 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). El secado en Na₂SO₄ fue seguido por filtración y evaporación al vacío para producir el producto crudo como una espuma que se purificó en sílice (heptano:EtOAc 3:1 a 2:1) para dar 2.9 g del compuesto deseado como un sólido amarillento.

Una pequeña muestra (0.35 g) de este material se purificó en una columna de HPLC preparativa (Kromasil C18, CH₃CN/agua), las fracciones que contenían el compuesto se liofilizaron para producir 0.26 g del compuesto deseado como un sólido incoloro. El sólido se suspendió en Et₂O (10 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se aisló por filtración para dar 0.23 g del compuesto deseado como un sólido cristalino blanco. APCI-MS m/z: 620 [MH⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, dd), 6.18 (1H, s), 6.01-5.76 (2H, m), 4.45 (1H, bs), 4.12 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.45-3.40 (1H, m), 3.32 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.61 (1H, t), 2.49-2.19 (4H, m), 1.96-1.82 (2H, m), 1.76-1.66 (1H, m), 1.65-1.51 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.41-1.33 (1H, m), 1.28 (1H, bs), 1.12 (3H, s), 1.04 (3H, d).

Ensayo del receptor de glucocorticoides (RG) humano

El ensayo se basa en un juego de reactivos comercial Panvera/Invitrogen (Número de referencia P2893). La tecnología del ensayo es polarización de fluorescencia. El juego de reactivos utiliza RG humano recombinante (Panvera, número de referencia P2812), un trazador marcado Fluoromone™ (GS rojo, Panvera, número de referencia P2894) y un péptido estabilizante 10X (Panvera, número de referencia P2815). Los reactivos RG y péptido estabilizante se almacenan a -70 °C en tanto que GS rojo se almacena a -20 °C. También están incluidos en el juego de reactivos DTT 1 M (Panvera, número de referencia P2325, almacenado a -20 °C) y tampón de detección de RG 10X (Panvera, número de referencia P2814, almacenado a -70 °C inicialmente, pero una vez descongelado almacenado a temperatura ambiente.). Evitar la congelación y descongelación repetida de todos los reactivos. El tampón de detección de RG 10X comprende fosfato de potasio 100 mM, molibdato de sodio 200 mM, EDTA 1 mM y DMSO al 20%.

Se agregaron los compuestos de prueba (1 µL) y los controles (1 µL) en DMSO al 100% a placas de poliestireno negro de 384 pocillos (Greiner fondo plano, bajo volumen, número de referencia 784076). El control de 0% fue DMSO al 100% y el control de 100% fue dexametasona 10 µM. Se agregó solución de referencia (8 µL; tampón del ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT y agua MQ helada) a los pocillos de referencia. Se agregó solución de GS rojo (7 µL; tampón del ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT, GS rojo y agua helada) a todos los pocillos excepto a los pocillos de referencia.

Se agregó solución de RG (7 µL; tampón del ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT, RG y agua helada) a todos los

ES 2 568 665 T3

pocillos. La placa se selló y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 2 horas. La placa se leyó en un lector de placas Analyst (LJL Biosystems/Molecular Devices Corporation) u otro lector de placas similar capaz de registrar polarización de fluorescencia (longitud de onda de excitación 530 nm, longitud de onda de emisión 590 nm y un espejo dicróico a 561 nm). Los valores de CI_{50} se calcularon usando XLfit modelo 205 y se muestran en la tabla 1.

5 **Tabla 1**

Ejemplo N°	Inhibición de unión a RG, CI_{50} (nM)
1	3.5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

5 Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-[(fluorometil)sulfanil]carbonil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

10 Metoxiacetato de (1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-1-[(fluorometil)sulfanil]carbonil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo,

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la rinitis alérgica.

15 5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la rinitis alérgica.