

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 055**

51 Int. Cl.:

C07D 493/10 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011** **E 11729889 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2585469**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos de benzodioxol o benzodioxepina como inhibidores de la fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

24.06.2010 US 358209 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2016

73 Titular/es:

LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK

72 Inventor/es:

NIELSEN, SIMON FELDBÆK

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 584 055 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos de benzodioxol o benzodioxepina como inhibidores de la fosfodiesterasa.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos con actividad inhibidora de la fosfodiesterasa, así como a los compuestos para su uso como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las fosfodiesterasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de AMP cíclico y/o GMP cíclico en células a 5-AMP y 5-GMP, respectivamente, y como tal son fundamentales para la regulación celular de los niveles de cAMP o cGMP. De las 11 fosfodiesterasas identificadas hasta ahora, las fosfodiesterasas (PDE) 4, PDE7 y PDE8 son selectivas para cAMP. PDE4 es el modulador más importante de AMPc expresado en células inmune e inflamatorias tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (Z. Huang y J.A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, págs. 3253-3262). Dado que cAMP es un segundo mensajero clave en la modulación de las respuestas inflamatorias, se ha descubierto que PDE4 regula las respuestas inflamatorias de las células inflamatorias mediante la modulación de citocinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-2, IFN- γ , GM-CSF y LTB $_4$. Por lo tanto, la inhibición de PDE4 se ha convertido en un objetivo atractivo para la terapia de enfermedades inflamatorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, etc. (M.D. Houslay y col., *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, págs. 1503-1519). Dado que los pacientes con dermatitis atópica (AD) tienen una actividad PDE aumentada, la inhibición de PDE4 parecen ser además un tratamiento viable de AD (*Journal of Investigative Dermatology* (1986), 87(3), 372-6).

La familia del gen PDE4 consiste en al menos cuatro genes, A, B, C y D, que tienen un alto grado de homología (V. Boswell Smith y D. Spina, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 6(11), 2006, págs. 1136-1141). Las cuatro isoformas de PDE4 se expresan de manera diferente en diferentes tejidos y tipos de células. Por lo tanto, PDE4B se expresa predominantemente en los monocitos y neutrófilos, pero no en la corteza y las células epiteliales, mientras que PDE4D se expresa en el pulmón, corteza, cerebelo y células T (C. Kroegel y M. Foerster, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 16(1), 2007, págs. 109-124). Se ha especulado que la inhibición de PDE4D en el cerebro se asocia con los efectos adversos observados cuando se administran inhibidores de PDE4 clínicamente, principalmente náuseas y emesis, mientras que la inhibición de PDE4B está asociada a efectos antiinflamatorios (B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, págs. 167-175). Sin embargo, los inhibidores de la PDE desarrollados hasta el momento se cree que no son específicos para ninguna de las cuatro isoformas de PDE4.

Se han estudiado numerosos inhibidores de PDE4 por su efecto terapéutico en las enfermedades inflamatorias, principalmente asma, enfermedad inflamatoria del intestino y la EPOC. El primero de estos, la teofilina, es un inhibidor de fosfodiesterasa no selectivo, débil utilizado en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC. El tratamiento con teofilina puede, sin embargo, dar lugar a efectos adversos tanto leves como graves, por ejemplo, arritmia y convulsiones, que restringen la utilidad clínica de la teofilina (Kroegel y Foerster, anteriormente). Ya que la fosfodiesterasa se ha mantenido como un objetivo atractivo para la terapia antiinflamatoria, se han investigado y desarrollado varios inhibidores de PDE4 más selectivos diferentes en un entorno clínico. El desarrollo clínico de muchos de los inhibidores de PDE4 de primera generación tales como rolipram se suspendió debido a los efectos secundarios limitantes de la dosis, principalmente náuseas y emesis. Los inhibidores de PDE4 de segunda generación PDE4 con efectos adversos aparentemente menos pronunciados se encuentran actualmente en ensayos clínicos (Houslay, anteriormente).

Los inhibidores de la PDE-4 desarrollados recientemente se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0771794 y EP 0943613. El documento WO 96/31476 desvela 3,5-dicloropiridinas 4-sustituidas estructuralmente diferentes que son inhibidores de AMP fosfodiesterasa cíclica.

El documento WO 2008/104175 desvela compuestos de 3,5-dicloropiridina 4-sustituida donde el sustituyente comprende un sistema anular heterocíclico de espiro benzodioxol o benzodioxepina. Se desvela que estos compuestos con inhibidores de PDE4, y están destinados a su administración tópica, ya que se someten a degradación al administrarse por vía oral.

Recientemente se ha proporcionado un resumen de ensayos preclínicos y clínicos con inhibidores de PDE4

selectivos, incluyendo dichos inhibidores con el objetivo del tratamiento de la dermatitis atópica y la psoriasis, en Inflammation & Allergy: Drug Targets, 2007, 6(1), 17-26.

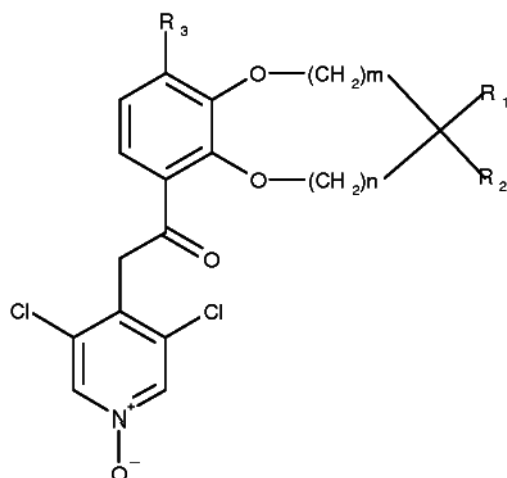
Hay una necesidad continua de desarrollar inhibidores de PDE4 novedosos que tengan una ventana terapéutica más favorable, es decir, menos efectos adversos tras la administración oral, manteniendo al mismo tiempo su efecto terapéutico antiinflamatorio.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibidora de PDE4 tras la administración oral y pueden ser útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento sistémico de enfermedades alérgicas inflamatorias tales como asma bronquial, EPOC, rinitis alérgica y nefritis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico; enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, amnesia y demencia; organopatía asociada a reflujo isquémico causado por insuficiencia cardíaca, choque y enfermedades cerebrovasculares, y similares; diabetes resistente a insulina; heridas; y otras enfermedades en las que la inflamación tiene una función en la etiología o avance de la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser beneficiosos en la prevención, tratamiento o mejora de una diversidad de enfermedades, tales como enfermedades o afecciones dérmicas, tales como trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios y, en particular, psoriasis, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia de la piel, atrofia de la piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general IIb



IIb

donde

30 cada uno de m y n es independientemente 0 o 1;

R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, -S(O)- y -S(O)₂-;

35 R₃ es -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -SCHF₂ o -SCF₃;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

40 Se conocen compuestos de una estructura química similar a partir del documento WO 2008/104175. Se sabe generalmente que estos compuestos se metabolizan rápidamente y se inactivan tras la administración sistémica/oral según el grupo metoxi (R₃ = OCH₃) se escinde a un grupo hidroxilo (R₃ = OH) como se muestra en el ejemplo 15.

Sin embargo, en los compuestos de esta invención, el metabolismo de R_3 y, por lo tanto, la inactivación, se reduce sustancialmente. Por lo tanto, por ejemplo, cuando A es 3,5-dicloropiridina, los compuestos de fórmula IIa se metabolizan en el N-óxido metabólicamente más estable y activo (IIb), y cuando A es 3,5-dicloropiridin-N-óxido, los compuestos son generalmente metabólicamente estables haciendo a los compuestos adecuados para la administración sistémica, en particular oral - véase el ejemplo 15.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general I para su uso en terapia.

DIVULGACIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10

Definiciones

El término "radical de hidrocarburo" pretende indicar un radical que contiene solamente átomos de carbono e hidrógeno, puede contener uno o más dobles y/o triples enlaces carbono-carbono, y puede comprender restos cíclicos junto con restos ramificados o lineales. Dicho hidrocarburo comprende 1-20 átomos de carbono, y preferentemente comprende 1-12, por ejemplo 1-6, por ejemplo 1-4, por ejemplo 1-3, por ejemplo 1-2 átomos de carbono. El término incluye alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquino y arilo, arilalquilo.

El término "arilo" pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6-20 átomos de carbono, tales como 6-14 átomos de carbono, preferiblemente 6-10 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros, opcionalmente anillos carbocíclicos condensados con al menos un anillo aromático, tales como fenilo, naftilo, indenilo e indanilo.

El término "heteroarilo" pretende indicar radicales de anillos aromáticos heterocíclicos que comprenden 1-6 heteroátomos (seleccionados entre O, S y N) y 1-20 átomos de carbono, tales como 1-5 heteroátomos y 1-10 átomos de carbono, tales como 1-5 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, tales como 1-5 heteroátomos y 1-3 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, u opcionalmente anillos bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, y donde al menos un anillo es aromático, por ejemplo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazinilo, isotiazolilo, bencimidazolilo y benzofuranilo.

En el presente contexto, el término "alquilo" pretende indicar el radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo. Dicho alquilo comprende 1-20, preferiblemente 1-12, tal como 1-6, tales como 1-4 átomos de carbono. El término incluye las subclases alquilo normal (n-alquilo), alquilo secundario y terciario, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

El término "cicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano saturado que comprende 3-20 átomos de carbono, preferiblemente 3-10 átomos de carbono, en particular 3-8 átomos de carbono, tales como 3-6 átomos de carbono, incluyendo anillos bicíclicos condensados, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "heterocicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano como se ha descrito anteriormente, donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, que comprende 1-19 átomos de carbono, por ejemplo 2-4 átomos de carbono, que comprende adicionalmente 1-6 heteroátomos, preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, que pueden oxidarse opcionalmente una o dos veces, por ejemplo [1,3]dioxol, oxetano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tetrahidrotiopiran-1-óxido, piperidina, tetrahidrotiofeno, [1,3]-ditiano, tietano, [1,3]-ditiano-1,3-dióxido, o tietano-1-óxido, o incluyendo anillos bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, donde al menos un anillo comprende un heteroátomo, y donde el otro anillo puede ser, por ejemplo, un anillo carbocíclico, por ejemplo, isoindolilo.

El término "cicloalqueno" pretende indicar radicales hidrocarburo cíclicos no aromáticos mono, di, tri o tetra-insaturados, que comprenden 3-20 átomos de carbono, incluyendo anillos bicíclicos condensados, típicamente que comprenden 3-10 átomos de carbono, tales como 3, 4, o 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno.

El término "heterocicloalqueno" pretende indicar un radical cicloalqueno como se ha descrito anteriormente, donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, que comprende 1-19 átomos de carbono, por ejemplo 2-4 átomos de carbono, que comprende adicionalmente 1-6 heteroátomos, preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, incluyendo anillos bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, donde al menos un anillo comprende un heteroátomo, y donde el otro anillo puede ser, por ejemplo, un anillo

carbocíclico, por ejemplo dihidrofurano, o 2,5-dihidro-1H-pirrolilo.

El término "arilalquilo" pretende indicar un radical arilo, como se ha definido anteriormente, unido covalentemente a un grupo alquilo, por ejemplo bencilo.

5

El término "heteroarilalquilo" pretende indicar un radical heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido covalentemente a un grupo alquilo.

El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del 7º grupo principal de la tabla periódica, tal como flúor, cloro, bromo y yodo.

10

El término "haloalquilo" pretende indicar un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno, como se ha definido anteriormente, por ejemplo difluorometilo.

El término "hidroxialquilo" pretende indicar un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más hidroxilo, por ejemplo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo.

15

El término "alcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -OR', donde R' es alquilo, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.

20

El término "alcoxycarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-O-R', donde R' es alquilo, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, etc.

El término "alquilcarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-R', donde R' es alquilo, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo etanoilo, acetilo.

25

El término "anillo heterocíclico" pretende indicar un heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno, donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, que comprende 1-19 átomos de carbono, por ejemplo 2-4 átomos de carbono, que comprende adicionalmente 1-6 heteroátomos, preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, que pueden oxidarse opcionalmente una o dos veces, por ejemplo [1,3]dioxol, oxetano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tetrahidrotiopiran-1-óxido, piperidina, tetrahidrotiofeno, [1,3]-ditiano, tetano, [1,3]-ditiano-1,3-dióxido, o tetano-1-óxido, o incluyendo anillos bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, donde al menos un anillo comprende un heteroátomo, y donde el otro anillo puede ser, por ejemplo, un anillo carbocíclico, por ejemplo isoindolilo.

30

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspartico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I por reacción con una base adecuada tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoníaco o similares, o aminas no tóxicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo dicitlohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibenciletilendiamina, y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina. Las sales obtenidas por reacción con una base adecuada incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, sales de colina, sales de 2-(dimetilamino)-etanol, sales de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, sales de L-lisina, sales de N-(2-hidroxietil)-pirrolidina, sales de etanolamina, sales potásicas, sales de tetrabutilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de cetiltrimetilamonio, sales de tetrametilamonio, sales de tetrapropilamonio, sales de tris(hidroximetil)aminometano, sales de N-metil-D-glucamina, sales de plata, sales de bencetonio, y sales de trietanolamina.

35

40

45

50

El término "solvato" pretende indicar una especie formada por interacción entre un compuesto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I, y un disolvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, donde dichas especies están en una forma sólida. Cuando el agua es el disolvente, dicha especie se denomina como un hidrato.

55

Realizaciones de la invención

En una realización, m y n en la fórmula IIb son ambos 0. En otra realización, m y n en la fórmula IIb son ambos 1.

En una realización, R₃ es -OCHF₂ u -OCF₃, tal como -OCHF₂.

5 En una realización, R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros. El anillo heterocíclico puede comprender un heteroátomo, por ejemplo, seleccionado entre oxígeno o -S(O)₂. Los ejemplos específicos de anillos heterocíclicos son tetrahidropirano, oxetano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tetrahidrotiopiran-1-óxido, tetrahidrotiofeno, [1,3]-ditiano, tietano, [1,3]-ditiano-1,3-dióxido, tietano-1-óxido, o tietano-1,1-dióxido.

10

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención son 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 102) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 104) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona

15

(compuesto 106) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 108)

Los compuestos de la presente invención pueden tener típicamente un peso molecular por debajo de 800 Dalton, tal como por debajo de 750 Dalton, por ejemplo, por debajo de 700 Dalton, o por debajo de 650, 600, 550 o 500 Dalton.

20

Los compuestos de la invención se pueden obtener en forma cristalina ya sea directamente por la concentración de un disolvente orgánico o por cristalización o recristalización en un disolvente orgánico o una mezcla de dicho disolvente y un codisolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales se pueden aislar en forma esencialmente libre de disolvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención cubre todas las

25

modificaciones y formas cristalinas, así como mezclas de las mismas.

Los compuestos de la invención pueden o no comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos (quiral) que dan lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros posiblemente. La presente invención se refiere a todos estos isómeros, ya sea en forma pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo racematos). Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diversas formas isómeras se pueden separar por métodos de separación físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía en líquido mediante el uso de fases estacionarias quirales. Los enantiómeros pueden separarse entre sí por cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con aminas ópticamente activas, tales como l-efedrina. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisómeras puras también se pueden obtener de las correspondientes formas estereoisoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción ocurra estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoselectivos o estereoespecíficos. Estos métodos

40

emplearán ventajosamente materiales de partida puros quirales.

Los compuestos de la invención, opcionalmente junto con otros compuestos activos, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos de herida cutáneas agudos o crónicos, en particular para el tratamiento de trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia de la piel, atrofia de la piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

45

Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles además para tratamiento veterinario de animales, incluyendo mamíferos tales como caballos, vacas, ovejas, cerdos, perros y gatos.

50

Para su uso en terapia, los compuestos de la presente invención están típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia o Ib, opcionalmente junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos diferentes, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor del mismo.

55

De forma conveniente, el ingrediente activo comprende del 0,05-99,9 % en peso de la formulación.

En la forma de una unidad de dosificación, el compuesto se puede administrar una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, sin embargo, del estado del paciente, y de acuerdo con la prescripción hecha por el facultativo médico. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 100 mg, tal como 5-50 mg de un compuesto de fórmula I.

Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otras cosas, de la edad y condición del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores bien conocidos por el facultativo médico. El compuesto se puede administrar por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo, diario o con intervalos semanales. En general una dosis simple estará en el intervalo de 0,01 a 400 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir, toda la dosis diaria se administra de una sola vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

En el contexto del tratamiento tópico, puede ser más apropiado referirse a una "unidad de uso", la cual denota una dosis única que es capaz de administrarse a un paciente, y que puede manejarse y envasarse fácilmente, manteniéndose como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende el material activo como tal o una mezcla de este con diluyentes o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.

El término "unidad de uso" en relación con el uso tópico significa una dosis unitaria, es decir una sola dosis capaz de administrarse en forma tópica a un paciente en una aplicación por centímetro cuadrado de la zona infectada de 0,1 mg a 10 mg, y preferentemente de 0,2 mg a 1 mg, del principio activo en cuestión.

Se considera además que en ciertos regímenes de tratamiento, la administración con intervalos más largos, por ejemplo, cada dos días, todas las semanas, o incluso con intervalos más largos pueden ser beneficiosos.

Si el tratamiento implica la administración de otro compuesto terapéuticamente activo, se recomienda consultar Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Ed., J.G. Hardman y L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosificaciones útiles de dichos compuestos.

La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más compuestos activos puede ser concomitante o secuencial.

Las formulaciones incluyen, por ejemplo, aquellas en una forma adecuada para administración oral (incluyendo liberación sostenida o temporizada), rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, dérmica, nasal o administración bucal. La administración tópica de la formulación reivindicada es particularmente adecuada.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, como se desvela en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., 2000. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de unidades discretas como cápsulas, sobres, comprimidos o pastillas, cada una contiene una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso, tal como etanol o glicerina; o en forma de una emulsión aceite en agua o una emulsión agua en aceite. Tales aceites pueden ser aceites comestibles, tales como por ejemplo aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los dispersantes o agentes de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, goma arábiga, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los principios activos también pueden administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo del principio activo opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar por compresión, en una máquina adecuada, del principio o principios activos en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con

un aglutinante, tal como, por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como, por ejemplo, oleato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico o similares; un agente disgregante, tal como, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, goma de agar, bentonita, 5 croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona o similares, o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Los comprimidos moldeados pueden hacerse por moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del principio activo en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones para administración rectal pueden estar en la forma de supositorios en los que el compuesto de la 10 presente invención se mezcla con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión, tales como manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, mientras que los elixires se pueden preparar usando palmitato de miristilo.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden convenientemente una preparación 15 estéril aceitosa o acuosa de los principios activos, que preferiblemente es isotónica con la sangre del receptor, por ejemplo, solución salina isotónica, solución isotónica de glucosa o solución tampón. La formulación puede ser convenientemente esterilizada por filtración a través de, por ejemplo, un filtro que retiene bacterias, adición de agente esterilizante a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Las formulaciones liposomales como se desvela, por ejemplo, en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 20 1994, también son adecuados para la administración parenteral.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula I pueden presentarse como una preparación sólida estéril, por ejemplo una polvo liofilizado, que se disuelve fácilmente en un solvente estéril inmediatamente antes del uso.

25 Las formulaciones transdérmicas pueden estar en forma de un apósito o parche.

Las formulaciones adecuadas para la administración oftálmica pueden estar en la forma de una preparación acuosa estéril de los principios activos, que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposomales o sistemas de polímeros biodegradables, por ejemplo, como 30 se desvela en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, 1989, pueden usarse además para el presente principio activo para la administración oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para administración oftálmica o tópica incluyen preparaciones líquida o semi-líquidas tales como linimentos, lociones, geles, aerosoles, espumas, emulsiones de aceite-en-agua o agua-en-aceite tales 35 como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para tratamiento oftálmico pueden contener preferentemente además una ciclodextrina.

Para la administración tópica, el compuesto de la fórmula I típicamente puede estar presente en una cantidad del 0,01 al 20 % en peso de la composición, tal como del 0,1 % a aproximadamente el 10 %, pero también puede estar 40 presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 50 % de la composición.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen formulaciones en aerosol, de auto-propulsión y en polvo, tales como aerosoles y atomizadores. Tales formulaciones se desvelan en más detalle, por ejemplo, en Modern Pharmaceuticals, 2ª ed., G.S. Banker y C.T. Rhodes (Eds.), página 427-432, Marcel Dekker, Nueva York; Modern Pharmaceuticals, 3ª ed., G.S. Banker y C.T. Rhodes (Eds.), página 618-619 y 718-721, Marcel Dekker, Nueva York y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick y J.C. Boylan (Eds), página 191-221, Marcel Dekker, Nueva York. 45

Además de los ingredientes que se han mencionado anteriormente, las formulaciones de un compuesto de la 50 fórmula I pueden incluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluentes, tampones, agentes saporíferos, colorantes, agentes tensioactivos, espesantes, conservantes, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsionantes y similares. Cuando el principio activo se administra en forma de sales con ácidos o bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, las sales preferidas son, por ejemplo, fácilmente solubles en agua o ligeramente solubles en agua, para obtener una velocidad de absorción particular y adecuada.

55 La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más otros componentes activos usados convencionalmente en el tratamiento de una enfermedad o afecciones dérmicas, por ejemplo, seleccionadas del grupo que consiste de glucocorticoides, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistaminas, antagonistas del factor activación de plaquetas (PAF) , agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes β -adrenérgicos, inhibidores de la

COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, agentes de reducción del colesterol sérico, retinoides, sales de zinc, salicilazosulfapiridina e inhibidores de la calcineurina.

La invención se describe en más detalle en los siguientes ejemplos que no pretenden limitar de ninguna manera el
5 alcance de la invención que se reivindica.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras bien conocidas para los expertos en
10 la técnica de la síntesis. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y las técnicas esbozadas más abajo junto con los métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como se apreciará por los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos más abajo. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y
15 materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Además, en los métodos de síntesis descritos más abajo, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se eligen para ser condiciones estándar para esa reacción, lo que debe reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. No todos los compuestos que están dentro de una clase dada pueden ser compatibles con
20 algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos métodos descritos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y pueden usarse métodos alternativos.

Los materiales de partida son compuestos conocidos que están disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos de síntesis rutinarios bien conocidos para un experto en la técnica.
25

Los compuestos de la presente invención o cualquier producto intermedio pueden purificarse, si es necesario, usando métodos estándares bien conocidos por un químico de síntesis orgánica, por ejemplo, métodos descritos en "Purification of Laboratory Chemicals", 5ª ed. 2003. Los materiales de partida son compuestos conocidos,
30 disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos de síntesis rutinarios bien conocidos para un experto en la técnica.

PROCEDIMIENTOS GENERALES, PREPARACIONES Y EJEMPLOS

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) se registraron a 300 MHz y los espectros de ^{13}C RMN a
35 75,6 MHz. Los valores de desplazamiento químico (δ , en ppm) se citan en el disolvente especificado con respecto a los estándares internos de tetrametilsilano ($\delta = 0,00$) o cloroformo ($\delta = 7,25$) o deuteriocloroformo ($\delta = 76,81$ para ^{13}C RMN). El valor de un multiplete, ya sea definido (doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c)) o no (m) en el punto medio aproximado se da a menos que se indique un intervalo. (s a) indica singlete ancho. Los disolventes orgánicos usados fueron normalmente anhidros. La cromatografía se realizó en gel de sílice Merck 60 (0,040-0-
40 063 mm). Las relaciones del disolvente indicadas se refieren a v:v a menos que se indique otra cosa.

Se han usado por todo el documento las siguientes abreviaturas:

DCM	diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
l	litro
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
m	mili
Me	metilo
MeOH	metanol
RMN	resonancia magnética nuclear
ppt	precipitado
ta	temperatura ambiente
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
v	volumen

HPLC/MS preparativa

- 5 El análisis por HPLC/MS preparativa se realizó en un sistema Dionex APS con dos bombas prep. Shimadzu PP150 y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 19 mm, 5 μ m; sistema de disolvente: A = agua (ácido fórmico al 0,1 %) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); caudal = 18 ml/min; método (10 min): Método de gradiente lineal que va del 10 % de B al 100 % de B en 6 minutos y que permanece en el 100 % de B durante 2 minutos más. Las fracciones se recogieron en base a trazas iónicas de iones pertinentes y señal PDA (240-400 nm).

HPLC/MS analítica

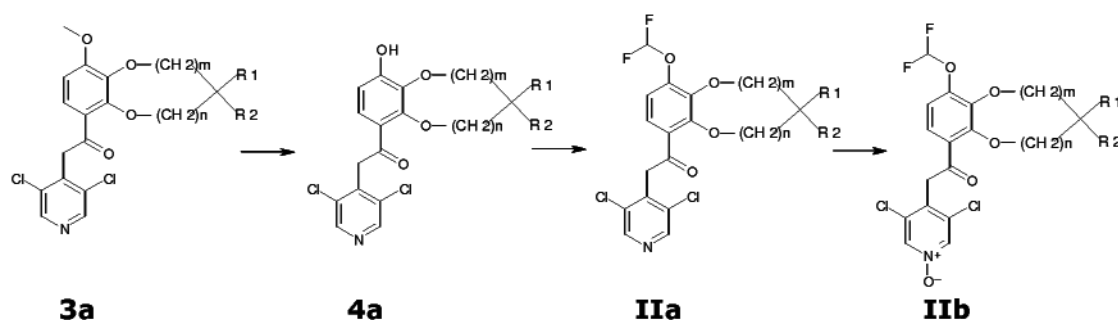
- Método A: El análisis por HPLC/MS analítica se realizó en un sistema Dionex APS con una bomba analítica P680A y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 4,6 mm, 5 μ m; sistema de disolvente: A = agua (ácido fórmico al 0,1 %) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); caudal = 1,0 ml/min; método (10 min): Método de gradiente lineal que va del 10 % de B al 100 % de B en 6,6 minutos y que permanece en el 100 % de B durante 1,5 minutos más.
- 20 Método B: El análisis por HPLC/MS analítica se realizó en un sistema que consistía en un Waters 2795 HPLC, un espectrómetro de masas Micromass ZQ, Waters 996 PDA. Columna: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3,0 mm, 5 μ m; sistema de disolvente: A = 95:5 de agua:acetonitrilo (0,05 % ácido fórmico) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,05 %); caudal = 1,0 ml/min; método (8 min): Método de gradiente lineal que va del 10 % de B al 100 % de B en 6,0 minutos y que permanece en el 100 % de B durante 1 minuto.

25

Procedimiento general de preparación:

- Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, como se indica a continuación. Los compuestos de fórmula general IIa e IIb, donde n, m, R₁, R₂ son como se han definido anteriormente y R₃ = OCF₂H pueden prepararse como se indica a continuación:

30



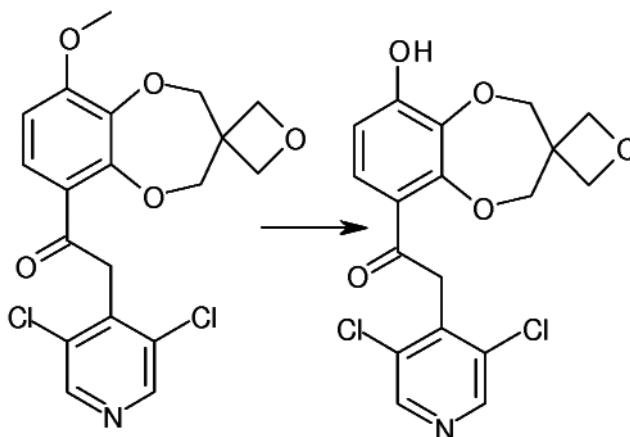
Los materiales de partida de fórmula **3a** se preparan de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica (documento WO 2008/104175). La desalquilación selectiva de **3a** usando un nucleófilo de azufre, por ejemplo, t-dodecil mercaptano, proporciona **4a**.

La reacción de compuestos con la fórmula **4a** con clorodifluoroacetato sódico en presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 , en un disolvente adecuado tal como DMF a temperaturas de temperatura ambiente a $140^\circ C$ da los compuestos de la fórmula **IIa**.

La oxidación de **IIa** con ácido 3-cloroperbenzoico o H_2O_2 /metiltioxorenio (VII) en un disolvente adecuado tal como DCM proporcionó los compuestos de fórmula general **IIb**

Preparación 1:

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-hidroxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 401)

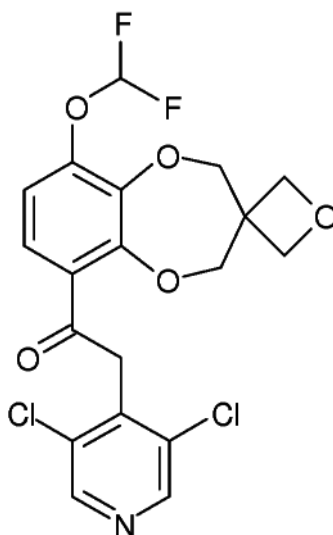


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (272 mg, 0,7 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añadieron K_2CO_3 (916 mg, 7 mmol) y t-dodecil mercaptano (3,12 ml, 13 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a $140^\circ C$ en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua (20 ml). Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo el producto **401**.

1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,53-4,42 (m, 4H), 4,33 (s, 2H).

Ejemplo 1 (No forma parte del alcance de las reivindicaciones)

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 101)

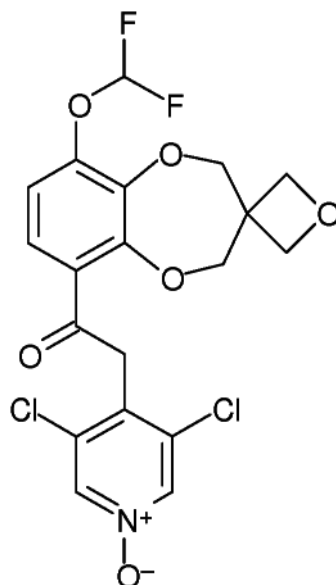


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-hidroxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona
 5 **[401]** (1,66 g, 4,2 mmol) en DMF (12 ml) y agua (1,3 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,45 g, 10,5 mmol) y
 clorodifluoroacetato sódico (1,28 g, 8,4 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a
 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. Se añadieron 950 mg más de clorodifluoroacetato sódico y
 el calentamiento continuó durante 1 h. Se añadieron 950 mg más de clorodifluoroacetato sódico y 1,45 g de K₂CO₃,
 el calentamiento continuó durante 5 h. Se añadió otra porción de 950 mg de clorodifluoroacetato sódico y 1,45 g de
 10 K₂CO₃, el calentamiento continuó durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se añadió agua (200 ml) y pH se
 ajustó a 3 usando HCl 4 N. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se
 secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 793 mg del
 producto **101**.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,4 Hz, 1H),
 4,68 - 4,56 (m, 8H), 4,56 - 4,46 (s a, 2H).

Ejemplo 2:

20 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona
 (compuesto 102)

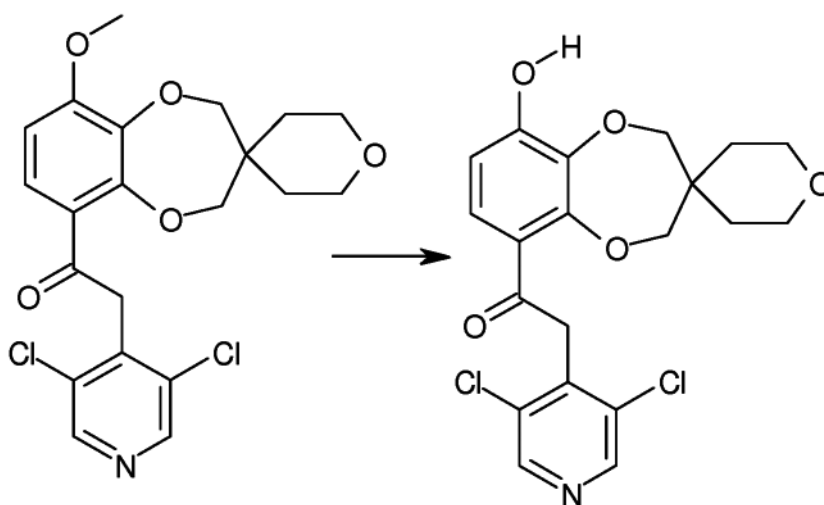


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona [**101**] (792 mg, 1,8 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,2 g, 7 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadió más cantidad de ácido 3-cloroperbenzoico (0,6 g, 3,5 mmol) y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con Na₂CO₃ y posteriormente salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo un producto casi puro que posteriormente se suspendió en EtOAc y se retiró por filtración, produciendo 464 mg de **102**

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 74 Hz, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 6H), 4,56 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H).

Preparación 2:

15 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-hidroxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 402)



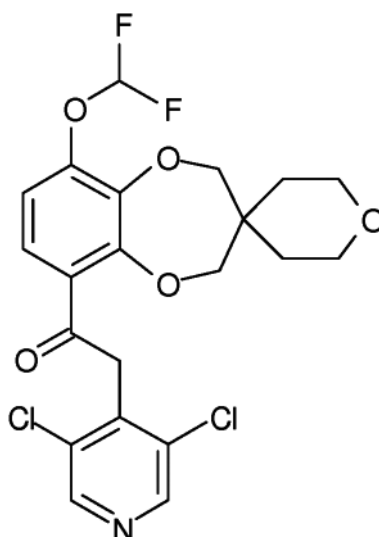
20 A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (351 mg, 0,8 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,1 g, 8 mmol) y t-dodecil mercaptano

(3,8 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 22 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua. Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se extrajo dos veces con NaOH 2 N. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, se neutralizó con HCl 4 N y finalmente se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo el producto **402** en forma de un polvo de color amarillo (118 mg)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,91 - 3,55 (m, 4H), 1,76 (t, J = 5,5 Hz, 4H).

Ejemplo 3 (No forma parte del alcance de las reivindicaciones)

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 103)

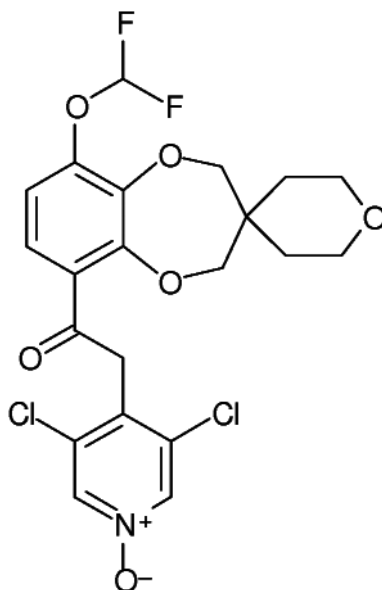


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-hidroxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona [**402**] (118 mg, 0,28 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se le añadieron K₂CO₃ (76 mg, 0,55 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (84 mg, 0,55 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de K₂CO₃ (76 mg, 0,55 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (84 mg, 0,55 mmol) y la agitación continuó a 80 °C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se neutralizó usando HCl 4 N. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 40 mg del producto **103**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,87 - 3,58 (m, 4H), 1,85 - 1,62 (m, 4H).

Ejemplo 4:

2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 104)

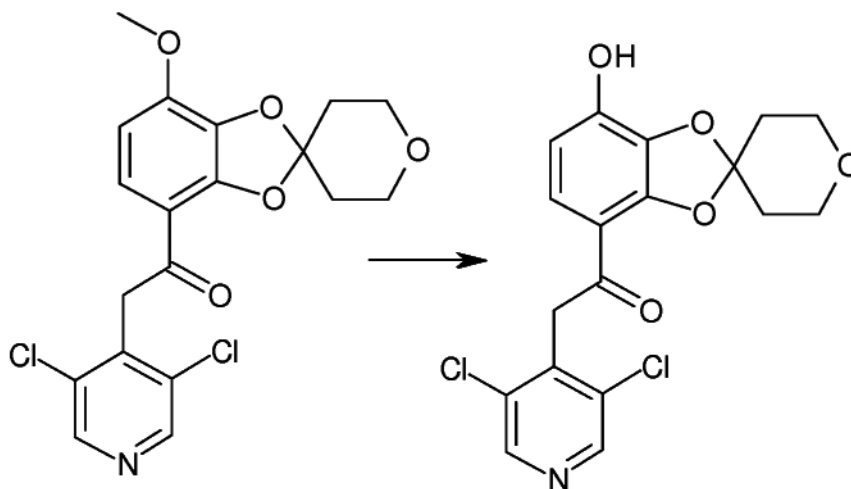


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona **[103]** (37 mg, 0,08 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (54 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió más cantidad de ácido 3-cloroperbenzoico (27 mg, 0,18 mmol) y la agitación continuó durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con Na₂CO₃ y posteriormente salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 33 mg del producto **104**.

10 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 74 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,86 - 3,61 (m, 4H), 1,89 - 1,64 (m, 4H).

Preparación 3:

15 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 403).



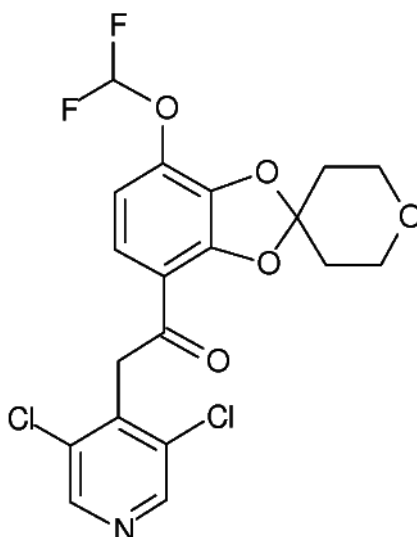
20 A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (325 mg, 0,8 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,1 g, 8 mmol) y t-dodecil mercaptano

(3,7 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua. Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se extrajo dos veces con NaOH 2 N. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, se neutralizó con HCl 4 N y finalmente se extrajo con DCM (3 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo el producto **403** en forma de un polvo de color blanco (192 mg)

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,92 - 3,67 (m, 4H), 2,21 - 1,94 (m, 4H).

Ejemplo 5 (No forma parte del alcance de las reivindicaciones)

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 105)

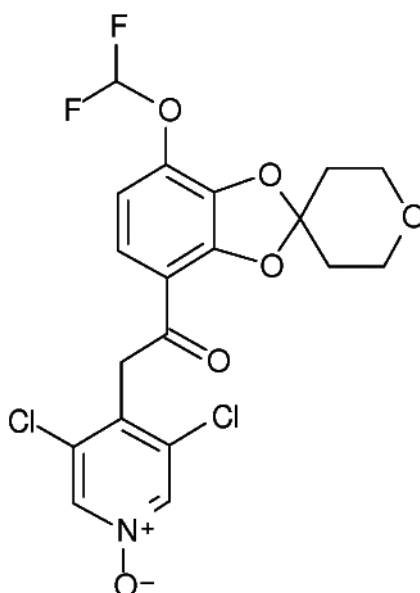


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona [**403**] (188 mg, 0,47 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (98 mg, 0,7 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (108,5 mg, 0,7 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 45 min. Se añadió más cantidad de K₂CO₃ (65 mg, 0,47 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (72 mg, 0,47 mmol) y la agitación continuó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a ta, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. La purificación por HPLC produjo el análisis por cromatografía produjo 89 mg del producto **105**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 6,74 (t, J = 73 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 4H), 2,21 (t, J = 5,5 Hz, 4H).

Ejemplo 6:

2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 106)

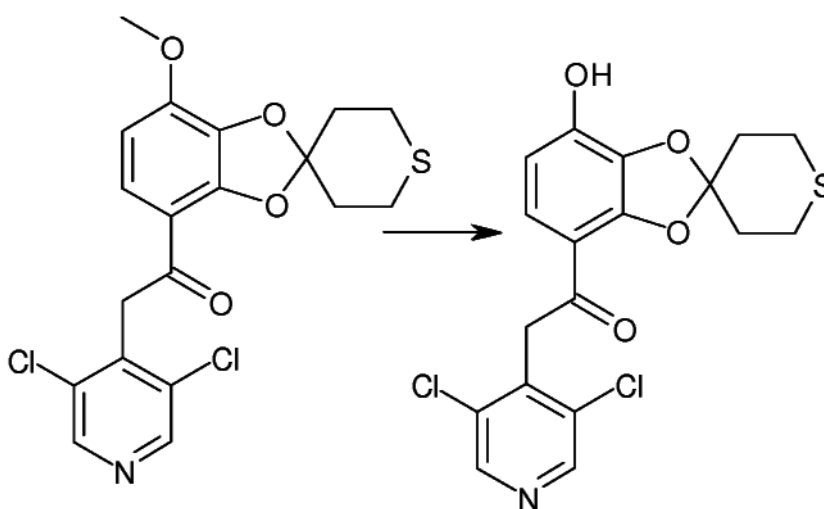


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3,5,6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona **[105]** (89 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadieron H₂O₂ al 30 % (68 µl, 0,6 mmol) y metiltioxorenio (VII) (25 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió MnO₂ (5 mg) y se agitó durante 10 min. Después de la filtración y la evaporación a sequedad a presión reducida, la purificación por HPLC convencional proporcionó 33 mg del producto **106**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 73 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 4H) 2,21 (t, J = 5,5 Hz, 4H).

Preparación 4:

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3,5,6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona
(compuesto 404)



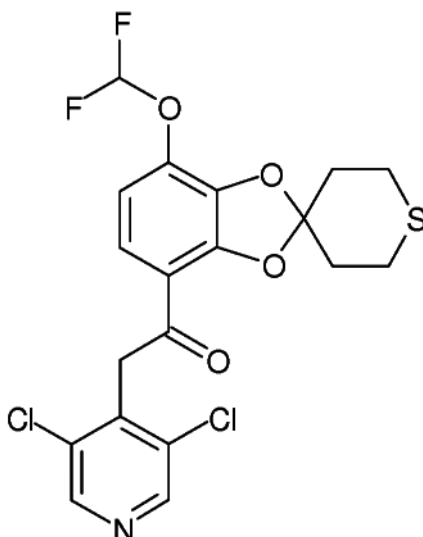
A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3,5,6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (8,3 g, 19,5 mmol) en DMF anhidra (80 ml) se le añadieron K₂CO₃ (27 g, 195 mmol) y t-dodecil

mercaptano (92 ml, 390 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 21 h. Se añadió más cantidad de K₂CO₃ (13 g) y t-dodecil mercaptano (45 ml). La agitación continuó durante 5 h más. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua. Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida dio un producto en bruto que se disolvió de nuevo en DCM y se extrajo posteriormente dos veces con NaOH 2 N. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, se neutralizó con HCl 4 N y finalmente se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 2,56 g del producto **404**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,94 - 2,77 (m, 4H), 2,46 - 2,15 (m, 4H).

Ejemplo 7 (No forma parte del alcance de las reivindicaciones)

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 107)

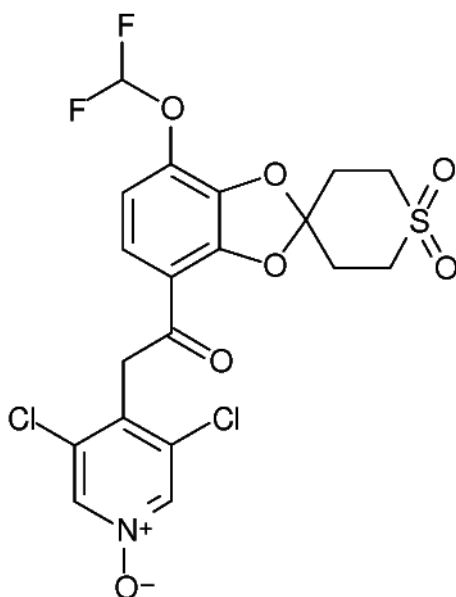


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona [**404**] (4,27 g, 10,4 mmol) en DMF anhidra (120 ml) se le añadieron K₂CO₃ (2,16 g, 15,6 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (2,47 g, 15,6 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a 100 °C durante 40 min. La mezcla se dejó enfriar a t.a., se añadió agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (500 ml) y una solución saturada de NaCl (150 ml) seguido de secado sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 2,64 g del producto **107** en forma de un polvo de color amarillo-blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 2H), 7,61 - 7,09 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,05 - 2,74 (m, 4H), 2,42 - 2,16 (m, 4H).

Ejemplo 8:

2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 108).

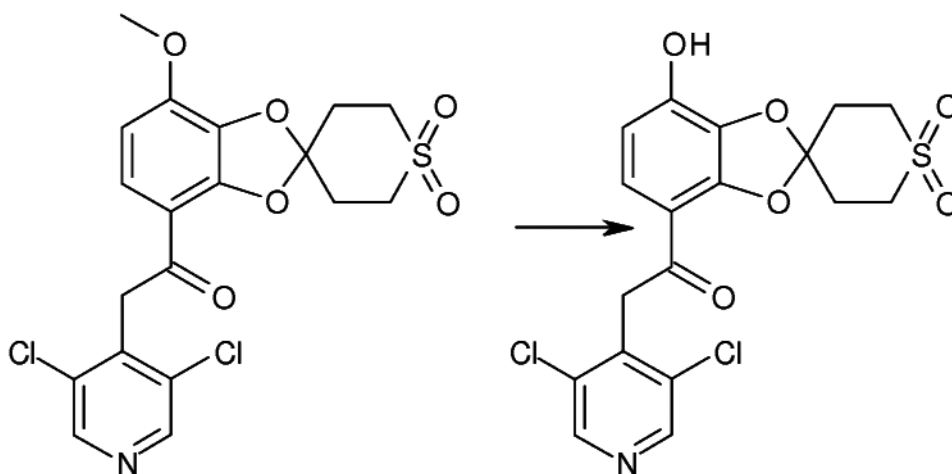


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona **[107]** (2,64 g, 5,7 mmol) en cloroformo (40 ml) se le añadió lentamente una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (5,76 g, 25,7 mmol) en cloroformo (50 ml) - manteniendo la temperatura entre 21 °C y 24 °C. La mezcla se agitó a ta durante 19 h y se añadió a una solución de NaHCO₃(ac.). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl. Las fases acuosas se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 1,95 g del producto **108** en forma de un polvo de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 2H), 7,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 72 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,50 - 3,18 (m, 4H), 2,83 - 2,55 (m, 4H).

Preparación 5:

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 405)



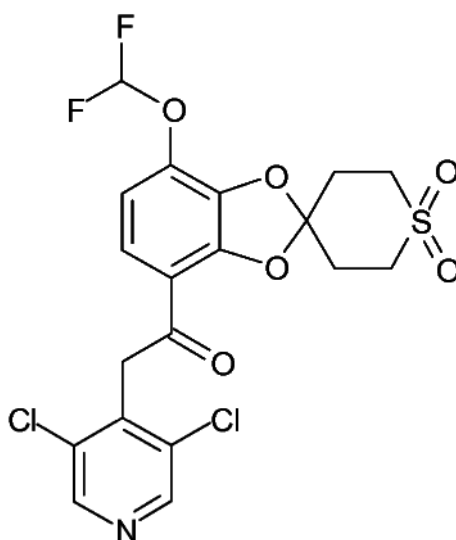
A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (415 mg, 0,91 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,25 g, 9,1 mmol) y

t-dodecil mercaptano (4,3 ml, 18 mmol). La mezcla se calentó, con agitación, a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua. Después de la neutralización con HCl 4 N, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se extrajo dos veces con NaOH 2 N. La fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc, se neutralizó con HCl 4 N y finalmente se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 204 mg del producto **405**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,6-3,3 (m, 4H), 2,65 - 2,50 (m, 4H).

Ejemplo 9 (No forma parte del alcance de las reivindicaciones)

10

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 109)



15

A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2',4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona [**405**] (202 mg, 0,45 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (126 mg, 0,9 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (139 mg, 0,9 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón, con agitación, a 100 °C durante 1 h. Se añadió más cantidad de K₂CO₃ (63 mg, 0,45 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (69 mg, 0,45 mmol) y la reacción se calentó durante una hora más. La mezcla se dejó enfriar a t.a., se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis por cromatografía produjo 69 mg del producto **109**.

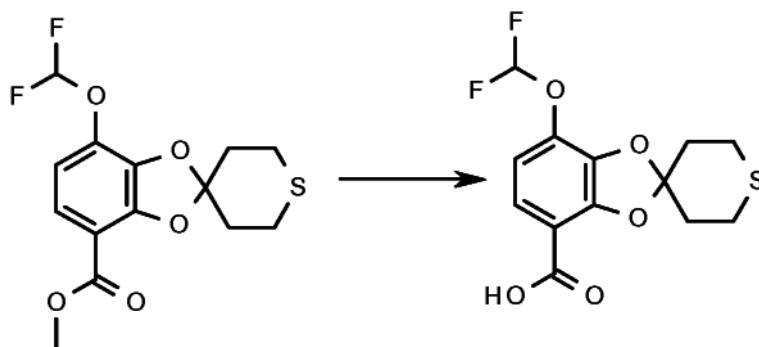
20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 7,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 72 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,56 - 3,15 (m, 4H), 2,91 - 2,50 (m, 4H).

25

Preparación 6

Ácido 7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxílico

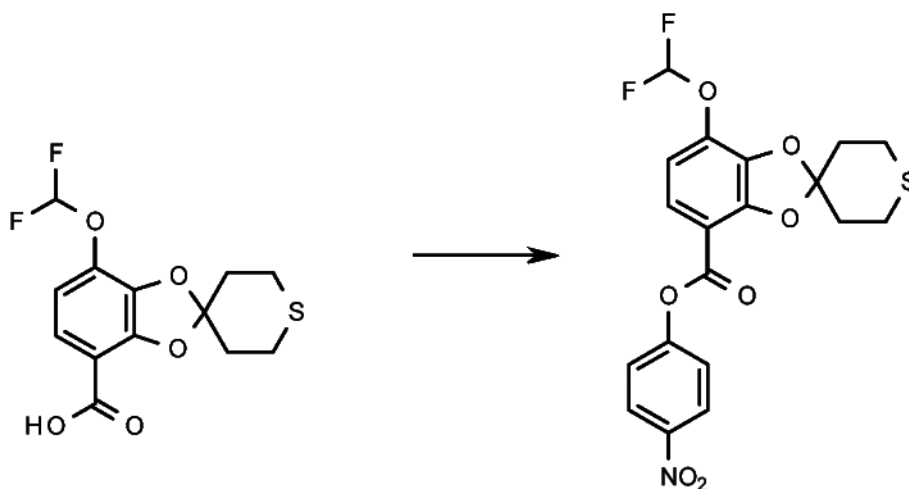


Se disolvió 7-Difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxilato de metilo (437 mg) en una mezcla de Metanol (5 ml) y THF (5 ml) y se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (3,9 ml). El éster se escindió después de 1 hora a 50 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido sulfúrico 2 N (1,95 ml) y el producto se extrajo en EtOAc. Se obtuvo ácido 7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxílico después de la eliminación de disolventes a presión reducida.

Preparación 7

10

7-Difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxilato de 4-nitrofenilo.

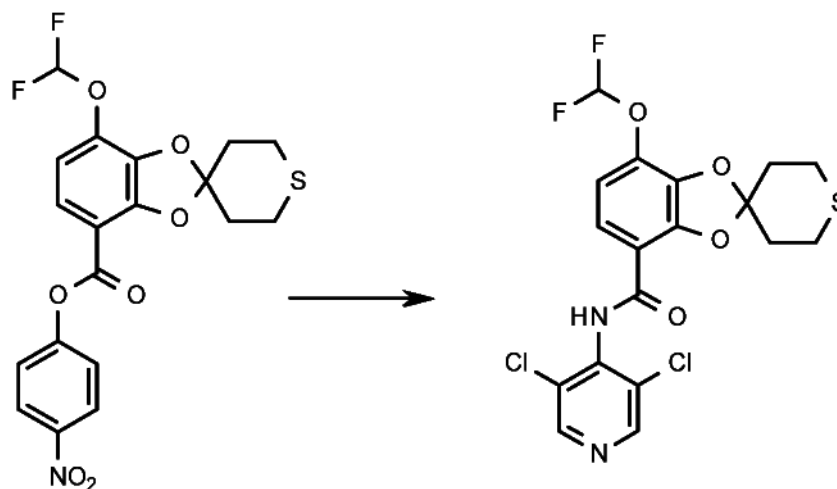


Se disolvió ácido 7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxílico (344 mg) en DMF seca (3 ml). Se añadieron 4-nitrofenol (226 mg), clorhidrato de etil-dimetilaminopropilcarbodiimida (312 mg) y N,N-Dimetil-4-aminopiridina (198 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, el tratamiento acuoso con terc-butil metil éter y la cromatografía de los productos orgánicos en un gradiente de EtOAc del 0 a 40 % en pentanos proporcionaron el compuesto del título en forma de un aceite.

20

Ejemplo 10 (No forma parte del alcance de las reivindicaciones)

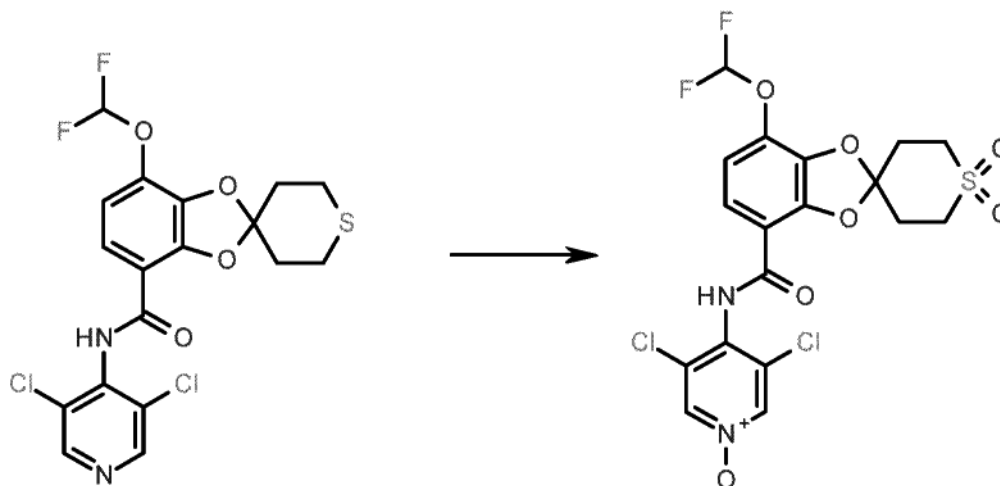
N-(3,5-Dicloro-4-piridil)-7-Difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carbamida



Se disolvieron 7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxilato de 4-nitrofenilo (250 mg) y 3,5-dicloro-4-aminopiridina (129 mg) en una atmósfera de argón en THF seco, 5 ml. Se añadió 5 hidruro sódico (suspensión al 50 % en aceite), 40 mg, y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. El tratamiento acuoso con EtOAc y la cromatografía en un gradiente de EtOAc del 0 al 60 % en pentano proporcionaron el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 72 Hz, 1H), 3,03 - 2,81 (m, 4H), 2,49 - 2,29 (m, 4H).

10 **Ejemplo 11 (No forma parte del alcance de las reivindicaciones)**

N-(3,5-dicloro-1-oxo-4-piridil)-7-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tiano]-4-carboxamida



15

Se disolvió N-(3,5-dicloro-4-piridil)-7-Difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carbamida (157 mg) en ácido fórmico, (1 ml) y se enfrió sobre hielo. Mientras se agitaba, se añadió gota a gota peróxido ácido (~50 %) (0,260 ml). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La solución se vertió en agua y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en un gradiente de Metanol del 0 al 10 % en DCM, produciendo el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,56 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,75 - 2,53 (m, 4H).

20

Ejemplo 13

25

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse como se describe en el procedimiento general de preparación en la presente solicitud:

2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[6-(difluorometoxi)espiro[2,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-3,3'-tietano]-9-il]etanona

2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-[6-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[2,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-3,3'-tietano]-9-il]etanona

2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[6-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[2,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-3,3'-tietano]-9-il]etanona

2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-[6-(difluorometoxi)espiro[2,4-dihidro-1,5-benzodioxepin-3,3'-tietano]-9-il]etanona

Ejemplo 14:

Ensayo PDE4

Se incubó PDE4 recombinante humano (Genbank n.º de acceso NM_006203) durante 1 hora, con el compuesto de ensayo a concentraciones de hasta 10 µM, con cAMP (1 x 10⁻⁵M) , y con una cantidad inferior (0,021 MBq) de cAMP radioactivamente marcado. Al final de la incubación, la escisión del sustrato se evaluó por la unión del producto AMP a las perlas SPA, que generan quimioluminiscencia al unirse a un trazador radioactivo. El producto AMP inhibió la unión del trazador radioactivo a las perlas, y la señal luminescente se completó.

Los resultados se calcularon como las concentraciones molares dando como resultado una inhibición al 50 % del sustrato escindido en comparación con las muestras de control, y se expresan como CI₅₀ (M).

Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Compuesto	CI ₅₀ (PDE4)
102	13 nM
104	4 nM
106	5 nM
108	16 nM

Ejemplo 15:

Análisis farmacocinéticos *in vivo*:

Se da una dosis por vía oral una rata (5 mg/kg - disuelto en DMSO/H₂O/propilenglicol [1:5:4]) y se toman muestras de sangre del plexo venoso sublingual en 30 min, 1 h, 2 h, 4 h y 6 h. Las muestras sanguíneas se toman en tubos de separación de suero BD Vacutainer SST, el suero se aísla por centrifugación, se transfiere a tubos micronics y posteriormente se analizan.

Los parámetros del espectrómetro de masas (serie API5000) se optimizan para analizar los compuestos específicos y se realizan inyecciones de ensayo para confirmar la validez del método cromatográfico genérico establecido. El método genérico se basa en un análisis de gradiente rápido (2,5 min) en una columna C18 con fases móviles que consisten en metanol, acetato amónico, ácido fórmico y agua.

Los estándares se preparan en suero de rata para cubrir el intervalo analítico de 0,1 a 300 ng/ml. Se aplican los estándares, blanco de suero y muestras de estudio a una placa de 96 pocillos profundos y se precipitan proteínas mediante la adición de un patrón interno que contiene acetonitrilo. Las muestras se analizan por LC-MS/MS normalmente durante una noche. La integración y la cuantificación se realizan en una ración entre el analito y el patrón interno usando el software Analyst versión 1.5. Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando una hoja de cálculo de Excel estandarizada.

Perfil farmacocinético *in vivo* en rata del compuesto 101 que se desvela en el documento WO 2008/104175 y el compuesto 105 y 106 desvelados en los ejemplos 5 y 6, respectivamente:

Dosificación PO del *compuesto 101 del documento* WO 2008/104175 - 5 mg/kg: C_{máx} en suero <3 ng/ml de precursor, sin embargo C_{máx} en suero ~2000 ng/ml del metabolito (R₃=OH). La actividad de PDE4 del metabolito (compuesto 403) es de 5000 nM, es decir, inactivo en comparación con el precursor (PDE4 = 20 nM).

5

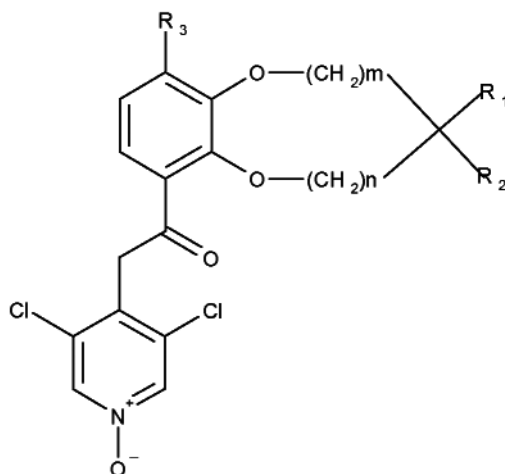
Dosificación PO del compuesto 105 - 5 mg/kg: C_{máx} en suero <3 ng/ml de precursor, sin embargo C_{máx} en suero del compuesto del metabolito reactivo 106 es de 93 ng/ml.

Dosificación PO del compuesto 106 - 5 mg/kg: C_{máx} en suero es de 133 ng/ml y una biodisponibilidad del 22 %.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general IIb



IIb

donde

cada uno de m y n es independientemente 0 o 1;

R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, -S(O)- y -S(O)₂-;

R₃ es -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -SCHF₂ o -SCF₃;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde m y n son ambos 0.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde m y n son ambos 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R₃ es -OCHF₂ u -OCF₃.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R₃ es -OCHF₂.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde el anillo heterocíclico es tetrahidropirano, oxetano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tetrahidrotiopiran-1-óxido, tetrahidrotiofeno, [1,3]-ditiano, tietano, [1,3]-ditiano-1,3-dióxido, tietano-1-óxido, o tietano-1,1-dióxido.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde el anillo heterocíclico comprende un heteroátomo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde el heteroátomo es oxígeno o -S(O)₂.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona

(compuesto 102) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 104) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-

tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 106) 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 108)

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el compuesto es 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il)etanona (compuesto 102).
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el compuesto es 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(9-difluorometoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il)etanona (compuesto 104).
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el compuesto es 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 106).
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el compuesto es 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 108).
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en terapia.
- 20 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma bronquial, EPOC, rinitis alérgica y nefritis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, y lupus eritematoso sistémico; enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, amnesia y demencia;
- 25 organopatía asociada a reflujo isquémico causado por insuficiencia cardíaca, choque y enfermedades cerebrovasculares, y similares; diabetes resistente a insulina; heridas; cáncer; trastornos cutáneos proliferativos e inflamatorios tales como psoriasis, inflamación epidérmica, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema; y otras afecciones cutáneas tales como alopecia, atrofia de la piel, atrofia de la piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel y fotoenvejecimiento de la piel.
- 30 17. Una composición farmacéutica que comprende, como un principio terapéuticamente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17, donde el portador o vehículo farmacéuticamente aceptable es uno que es adecuado para su administración oral.
19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, que comprende adicionalmente uno o más principios terapéuticamente activos adicionales.