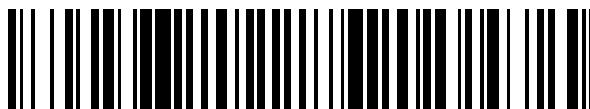


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 102**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 5/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2008 PCT/EP2008/050938**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008 WO08095806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2008 E 08708261 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2118120**

54 Título: **Esteroides que liberan óxido nítrico**

30 Prioridad:

05.02.2007 US 899376 P

28.06.2007 US 929456 P

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

14.02.2017

73 Titular/es:

NICOX S.A. (100.0%)

**Drakkar 2, Bâtiment D, 2405 Route des Dolines -
CS 10313, Sophia Antipolis
06560 Valbonne, FR**

72 Inventor/es:

**BENEDINI, FRANCESCA;
BIONDI, STEFANO y
ONGINI, ENNIO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 601 102 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

Esteroides que liberan óxido nítrico

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con compuestos esteroides que tienen una actividad farmacológica mejorada y menores efectos secundarios, con un proceso para su preparación y con formulación farmacéutica que los contiene.

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados como medicamentos que tienen actividad antiinflamatoria al nivel periférico, en terapias de enfermedad ocular tales como hipertensión ocular, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva y vasculopatía de retina.

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en terapias de enfermedad ocular.

Fundamento de la invención

En la técnica previa se describen derivados nitrooxi de esteroides, los cuales pueden ser utilizados también como agentes cardiovasculares para la terapia de insuficiencia coronaria o angina pectoris.

15 Por ejemplo, el documento alemán DE 2,222,491 describe la preparación de derivados de pregnano, que en la posición 21 tienen el grupo $\text{CH}_2\text{-O-NO}_2$. En dicho documento se establece que dichos derivados tienen una actividad cardiotrópica. Ésta actividad representa un inconveniente para dichos compuestos, dado que ella modifica la frecuencia cardíaca.

20 El documento USP 3,494,941 describe derivados de esteroides de 3-hidroxi-extrano o de extr-4 en-3 ona, usados como vasodilatadores en el tratamiento de afecciones cardíacas, tales como insuficiencia coronaria y angina pectoris. En la estructura de dichos compuestos, un grupo ONO_2 está en el extremo libre de la cadena de alquileo que está unida por un enlace éter al esteroide en la posición 17. De acuerdo con dicho documento, es posible tener grupos nitrato también las posiciones 3 y 16 de la estructura esteroide. Los mismos inconvenientes mencionados anteriormente respecto a los efectos sobre la frecuencia cardíaca, pueden ser repetidos para los compuestos de este documento.

25 El documento USP 3,183,252 describe derivados de 16-nitrato-alkilpregnanos en los que el grupo alquilo está unido a la estructura pregnano por un enlace carbono-carbono. Los compuestos de acuerdo con dicho documento pueden ser usados como vasodilatadores. Pueden repetirse los mismos inconvenientes reportados para la técnica previa mencionadas anteriormente.

30 Los documentos WO 98/15568 y WO 03/064443 a nombre del solicitante describen ésteres de nitrato de compuestos esteroides, en los que entre en la estructura esteroide y el grupo nitrooxi está inserto un grupo de unión bivalente. Dichos compuestos muestran una buena eficacia y/o buena tolerabilidad respecto los correspondientes precursores.

35 El documento WO 00/61604 a nombre del solicitante describe derivados nitrooxi de compuestos esteroides con diferentes grupos de unión que tienen en un extremo un grupo nitrooxi, y están unidos de manera covalente con el otro extremo a un compuesto esteroide. En dicho documento, los usos se refieren a los compuestos que pueden ser usados en el tratamiento de pacientes en tensión oxidativa. Dichos compuestos contienen en la molécula también un grupo de unión bivalente, que tiene que ser capaz de prevenir la producción de radicales libres y es seleccionado sobre la base de las pruebas reportadas allí.

40 El documento WO 03/064443 divulga hidrocortisona, dexametasona, prednisolona, flumetasona, flunisolide, budesonide, derivados nitrooxi que portan en la posición 21 del núcleo esteroide, uno de los siguientes grupos: (4-nitrooximetil)benzoilo, (6-nitrooximetil)piridinilacetilo, 2-[4-(3-nitrooxipropil)-1-piperazinil]acetil.

45 El documento WO 03/064443 divulga la seguridad de los nitrooxi corticoesteroides divulgados, en particular divulga que prednisolona 21-(4-nitrooximetil) benzoato no modifica los parámetros cardiocirculatorios, no causa reabsorción en los huesos y no causa daño gástrico.

El documento WO 03/064443 divulga la eficacia de prednisolona 21-(4-nitrooximetil) benzoato en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y el efecto broncodilatador de budesonide 21-(4-nitrooximetil) benzoato.

El documento WO 03/064443 también divulga genéricamente que pueden usarse nitrooxicorticoesteroides para el tratamiento de enfermedades oculares, pero el documento WO 03/064443 no reporta ningún dato farmacológico

respecto a la actividad de los compuestos en esta área terapéutica.

5 del ácido ferúlico o ácido vainílico.

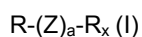
10 psoriasis.

Resumen de la invención

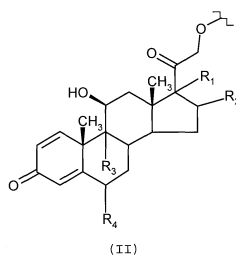
15 convertirse en medicamentos, en comparación con los compuestos correspondientes de la técnica previa.

Descripción detallada de la invención

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I) y sales o estereoisómeros de ellos farmacéuticamente aceptables

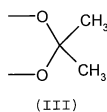


20 en la que R es un residuo de corticoesteroide de la fórmula (II):



en la que:

R₁ y R₂ son tomados juntos para formar un grupo de la fórmula (III)



25 R_3 es F ;

R_4 es H:

R₁, R₂, y R₃ están unidos a los correspondientes átomos de carbonos de la estructura esteroide, en posición α;

a es 0 y

R_x es:

30 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}- (\text{T}'-\text{Y}-\text{ONO}_2)$

en la que

 R^1 es H_1 ;

T' es $-C(O)-$;

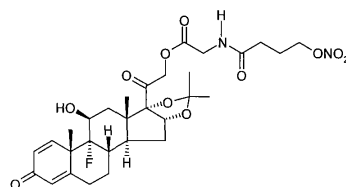
Y es seleccionado de

a)

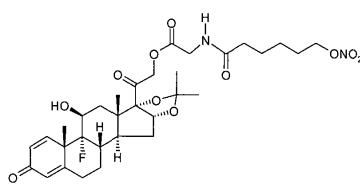
-un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado,

-un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido con un grupo -ONO₂;

5 Son realizaciones específicas preferidas de la presente invención, los compuestos seleccionados de la fórmula reportada abajo:



(3)



(5)

El término "alquilo C₁-C₁₀" como es usado aquí, se refiere a grupos alquilo ramificados o lineales, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares.

10 El término "cicloalquileo" como es usado aquí, se refiere a anillos que tienen de 5 a 7 átomos de carbono incluyendo, pero sin estar limitados a, ciclopentileno, ciclohexileno sustituidos opcionalmente con cadenas laterales tales como alquilo (C₁-C₁₀) lineal o ramificado, preferiblemente CH₃.

15 El término "heterocíclico" como es usado aquí, se refiere a anillos saturados, insaturados o aromáticos de 5 o 6 miembros, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, tales como por ejemplo piridina, pirazina, pirimidina, pirrolidina, morfolina, imidazol y similares.

Son compuestos preferidos de la fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades oculares, en particular hipertensión ocular, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva y vasculopatía de retina, aquellos en los que el residuo R corticoesteroide es seleccionado del grupo consistente en betametasona, fluocinolona acetona, triamcinolona acetona.

20 Como se estableció anteriormente, la invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) y estereoisómeros de ellas.

Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables bien sea aquellas con bases inorgánicas, tales como hidróxidos de sodio, potasio, calcio y aluminio, o con bases orgánicas, tales como lisina, arginina, trietilamina, dibencilamina, piperidina y otras aminas orgánicas aceptables.

25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, cuando ellos contienen en la molécula un átomo de nitrógeno que puede ser convertido en sal, pueden ser transformados en las correspondientes sales mediante reacción en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano con los correspondientes ácidos orgánicos o inorgánicos.

30 Son ejemplos de ácidos orgánicos: ácidos oxálico, tartárico, maleico, succínico, cítrico. Son ejemplos de ácidos inorgánicos: ácidos nítrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico. Se prefieren las sales con ácido nítrico.

35 Los compuestos de la invención que tienen uno o más átomos asimétricos de carbono pueden existir como enantiómeros ópticamente puros, diastereoisómeros puros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereoisómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racematos o mezclas de racematos. Dentro del objeto de la invención están también todos los posibles isómeros, estereoisómeros y sus mezclas de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos objeto de la presente invención están formulados en las correspondientes composiciones farmacéuticas, también con liberación tardía, para uso parenteral, oral y tópico, tales como por ejemplo sublingual,

por inhalación, supositorio, transdérmica, enema, de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica, junto con los excipientes usuales; véase por ejemplo la publicación "Remington's Farmaceutical Sciences" 15ª ed.

La cantidad sobre una base molar del principio activo en dichas composiciones es generalmente la misma, o menor que la del correspondiente medicamento precursor.

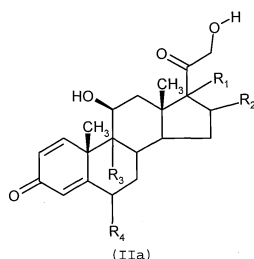
- 5 Las dosificaciones que pueden ser administradas diariamente son aquellas de los medicamentos precursores, u opcionalmente menores. Pueden hallarse las dosificaciones diarias de precursor, en las publicaciones del campo, tales como por ejemplo en el "Physician's Desk reference".

Los compuestos de la presente invención son usados en particular para el tratamiento de terapias de enfermedad ocular tales como hipertensión ocular, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, 10 retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva y vasculopatías de retina.

Procedimiento de síntesis

1) El compuesto de la fórmula general (I) como se definió arriba puede ser obtenido:

1-i) por reacción de un compuesto de (IIa)

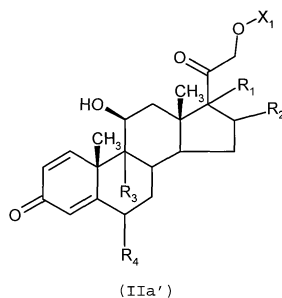


15 en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (Ia)

W- X_1 (Ia)

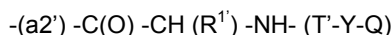
en la que W es -OH, Cl, O- R_a en la que R_a es pentafluorofenilo, 4-nitrofenilo o -(N-succimidilo), X_1 es como se define abajo,

para obtener el compuesto de la fórmula (IIa')



20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , son como se definió anteriormente y X_1 es como se define abajo,

X_1 es un radical que tiene el siguiente significado:



en la que $R^{1'}$ es H;

25 T' y Y son como se definió anteriormente,

Q es independientemente -ONO₂ o Z₂ en el que Z₂ es seleccionado del grupo consistente en: un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesilo o un grupo tosilto, y

1-ii) cuando Q es Z₂, mediante conversión del compuesto obtenido en el paso 1-i) en el derivado nitro mediante reacción con una fuente de nitrato tal como nitrato de plata, nitrato de litio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de magnesio, nitrato de calcio, nitrato de hierro, nitrato de zinc o nitrato de tetraalquilamonio (en el que 30 alquil es alquilo C₁-C₁₀), en un solvente orgánico adecuado tal como acetoniitrilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona,

acetato de etilo, DMF, la reacción es llevada a cabo en la oscuridad, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del solvente. La fuente preferida de nitrato es nitrato de plata y 1-i-1). La reacción de un compuesto de la fórmula (Ia) en la que $W = -OH$ y X_1 es como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IIa) puede ser llevada a cabo en presencia de un agente de condensación como

5 dicitohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDAC) N,N'-carbonildiimidazole (CDI), en la presencia o no de una base como por ejemplo N,N-dimetilamino piridina (DMAP).

La reacción es llevada a cabo en un solvente orgánico seco tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de -20°C y 50°C . La reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 30 minutos a 36 horas.

10 1-i-2) La reacción de un compuesto de la fórmula (Ia) en la que $W = -O-R_a$ en la que R_a y X_1 son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IIa) puede ser llevada a cabo en presencia de un catalizador, tal como N,N-dimetilamino piridina (DMAP) o en presencia de DMAP y un ácido Lewis tal como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ o $\text{Bi}(\text{OTf})_3$. La reacción es llevada a cabo en un solvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de -20°C y 40°C . La

15 reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 30 minutos a 36 horas.

1-i-3) La reacción de un compuesto de la fórmula (Ia) en la que $W = -Cl$, y X_1 son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IIa), puede ser llevada a cabo en presencia de una base orgánica tal como N,N-dimetilamino piridina (DMAP), trietilamina, piridina. La reacción es llevada a cabo en un solvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de -20°C y 40°C . La reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 30 minutos a 36

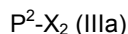
20 horas.

Los compuestos de la fórmula (IIa) están disponibles comercialmente.

1a) Los compuestos de la fórmula (Ia) en la que W es $-OH$, T' es $C(O)$, y X_1 es el radical seleccionado de (a2'), en el que

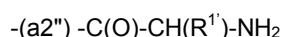
25 R_1' es H, y Y es como se definió anteriormente, pueden ser obtenidos

1a-i) mediante reacción de un compuesto de la fórmula (IIIa)



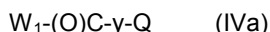
en la que P^2 es un grupo protector carboxílico tal como tert-butil éster y aquellos descritos en T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, X_2 es un radical que tiene el siguiente

30 significado



en el que R_1' es H,

con un compuesto de la fórmula (IVa)



35 en la que W_1 es OH o $O-R_a$ y R_a y Q son como se definió anteriormente, y es el radical Y y

1a-ii) cuando Q es Z_2 , mediante conversión del compuesto obtenido en el paso 1a-i) en el derivado nitro mediante reacción con una fuente de nitrato como se describió anteriormente y

1a-iii) opcionalmente eliminando la protección de los compuestos obtenidos en el paso 1a-i) o 1a-ii) como se describió anteriormente.

40 La reacción de un compuesto de la fórmula (IIIa) en la que P^2 y X_2 son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IVa) en la que W_1 es OH, y, Q son como se definió anteriormente, puede ser llevada a cabo como se describe en 1-i-1) o en presencia de otros agentes de condensación conocidos tales como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU).

45 La reacción de un compuesto de la fórmula (IIIa) en la que P^2 y X_2 son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IVa) en la que W_1 es $O-R_a$, y, Q son como se definió anteriormente, puede ser llevada a cabo como se describe en 1-i-2).

Los compuestos de la fórmula (IIIa) están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos como se conoce en

la literatura.

- Los compuestos de la fórmula (IVa) en la que W_1 es OH, y y Q son como se definió anteriormente, pueden ser obtenidos de los correspondientes alcoholes de la fórmula HOOC-y-OH (IVb) mediante reacción con ácido nítrico y anhídrido acético a una temperatura el intervalo de -50°C a 0°C o desde los correspondientes derivados de fórmula HOOC-y-Z_2 (IVc) en la que Z_2 es como se definió anteriormente, por reacción con una fuente de nitrato como se describió anteriormente. De modo alternativo, la reacción con AgNO_3 puede ser ejecutada bajo irradiación de microondas en solventes tales como acetonitrilo o THF a temperaturas en el intervalo entre aproximadamente $100-180^\circ\text{C}$, por un intervalo de tiempo de aproximadamente 1-60 min.

Los compuestos de la fórmula (IVb) están disponibles comercialmente.

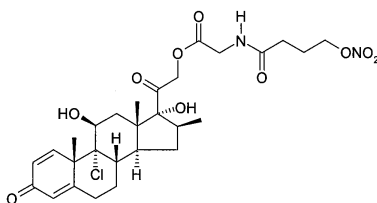
- Los compuestos de la fórmula (IVc) están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos como se conoce en la literatura.

Los compuestos de la fórmula (IVa) en la que W_1 es O-R_a , y, Q son como se definió anteriormente, pueden ser obtenidos a partir de los correspondientes ácidos de fórmula (IVa) en la que W_1 es OH como se conoce en la literatura.

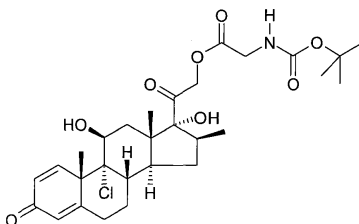
- Los compuestos de la fórmula (Ia) en la que $W = \text{Cl}$ o O-R_a , X_1 es (a_2') , en la que $R^{1'}$ es H, y en la que Y y Q son como se definió anteriormente y T' es C(O) , pueden ser obtenidos a partir de los correspondientes ácidos (Ia) en los que W es $-\text{OH}$ como se conoce en la literatura.

Ejemplo 1 (no es parte de la invención)

- Síntesis de (11 β ,16 β)-9-cloro-11,17-dihidroxi-16-metil-21-[1-oxo-2-((4-(nitrooxi)butiloxi-carbonilamino)acetil)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

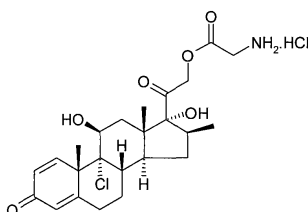


(11 β ,16 β)-9-cloro-11,17-dihidroxi-16-metil-21-[1-oxo-2-((tert-butilcarbonilamino)acetil)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona



- A una solución de beclometasona (0.6 g, 1.46 mmol) en acetona (35 ml), se añadieron N-Boc-glicina (0.334 g, 1.90 mmol) y DMAP (cantidad cat.). Se enfrió la reacción a 0°C y se añadió EDAC (0.365 g, 1.90 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 2 horas. Se evaporó bajo vacío el solvente. Se trató del residuo con agua (50 ml) y cloruro de metileno (50x3 ml), se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, eluyente n-hexano/etil acetato 6/4. Se obtuvo el producto (0.8 g).

Clorhidrato de (11 β ,16 β)-9-cloro-11,17-dihidroxi-16-metil-21-[1-oxo-2-((carbonilamino)acetil)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona



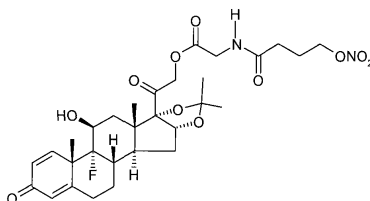
Se agitó a temperatura ambiente una solución del compuesto A (0.8 g, 0.41 mmol) en cloruro de metileno (70 ml). Se hizo burbujear HCl gaseoso en la solución por 1 hora. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. El producto fue usado en el paso siguiente sin ninguna purificación.

- 5 (11 β ,16 β)-9-cloro-11,17-dihidroxi-16-metil-21-[1-oxo-(2-((4-(nitrooxi)butiloxi-carbonilamino)acetil)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

- 10 A una solución de B) (0.75 g, 1.46 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), se añadieron 4-nitrooxibutirato de pentafluorofenilo (0.41 g, 1.46 mmol), DMAP (cantidad cat.) y trietilamina (0.3 ml, 2.19 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 24 horas. Se trató la solución con una solución al 5% de H₃PO₄ (50 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato de bario y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, (Biotage System, columna FLASH 40+m™ KP-sil) eluyente: gradiente de n-hexano/etil acetato 1/1 (130 ml), hasta etil acetato al 100% durante 130 ml, etil acetato al 100% (130 ml). Se obtuvo el producto (0.62 g) como un polvo blanco. ¹H-NMR: (DMSO), δ : 8.42 (1H, t); 7.30 (1H, d); 6.22 (1H, dd); 5.98 (1H, s); 5.46 (1H, d); 5.42 (2H, s); 5.05 (1H, d); 4.84 (1H, d); 4.5 (2H, t); 4.34 (1H, sb); 3.97 (2H, d); 2.71-2.57 (2H, m); 2.5-2.2 (6H, m); 2.0-1.7 (5H, m); 1.65-1.35 (5H, m); 1.25-0.97 (4H, m); 0.8 (3H, s).

15 Ejemplo 3

Síntesis de (11 β ,16 β)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-(1-metiletilidenebis(oxi))-21-[1-oxo-(2-(4-(nitrooxi)butiloxi-carbonilamino)acetil)]-pregna-1,4-diene-3,20-dione

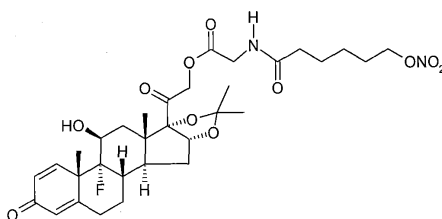


- 20 Se sintetizó el compuesto usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de triamcinolona acetona, Boc-glicina y 4-nitrooxibutirato de pentafluorofenol.

¹H-NMR: (DMSO), δ : 8.43 (1H, t); 7.27 (1H, d); 6.21 (1H, dd); 6.0 (1H, s); 5.46 (1H, d); 5.18 (1H, d); 4.87-4.83 (1H, m); 4.74 (1H, d); 4.50 (1H, t); 4.18 (1H, sb); 3.98-3.96 (2H, m); 2.71-2.31 (5H, m); 2.30-2.2 (3H, m); 2.10-1.77 (6H, m); 1.75-1.42 (7H, m); 1.4-1.32 (4H, m); 1.12 (3H, s); 0.85 (3H, s).

Ejemplo 9

- 25 Síntesis de 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17S)-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-(1-metil etilidenebis(oxi))-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a]fenantren-17-il)-2-oxoetil-2-(5-(nitrooxi)pentanamido) acetato

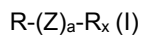


- 30 Se sintetizó el compuesto usando el procedimiento descrito en el Ejemplo I partiendo de triamcinolona acetona, Boc-glicina y 4-nitrooxibutirato de pentafluorofenol.

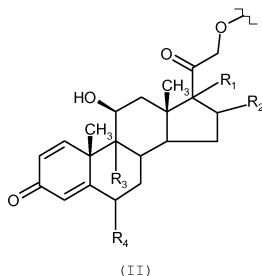
¹H-NMR: (DMSO), δ : 7.29 (1H, d); 6.23 (1H, dd); 6.02 (1H, s); 5.48 (1H, d); 5.20 (1H, d); 4.86 (1H, m); 4.78 (1H, d); 4.50 (2H, t); 4.18 (1H, sb); 3.98-3.96 (2H, m); 2.71-2.25 (2H, m); 2.30 (5H, m); 1.75-1.42 (14H, m); 1.4-1.32 (4H, m); 1.12 (3H, s); 0.83 (3H, s).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I) y sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de ellos



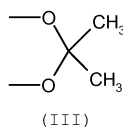
en la que R es un residuo de corticoesteroide de la fórmula (II):



5

en la que:

R₁ y R₂ son tomados juntos para formar un grupo de la fórmula (III)

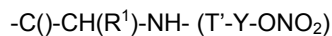


R₃ es F y R₄ es H, R₁, R₂ y R₃ están en posición α;

10 en la que

a=0,

R_x es



en la que

15 R¹ es H

T' es -C(O)-;

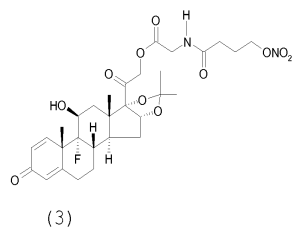
Y es seleccionado de

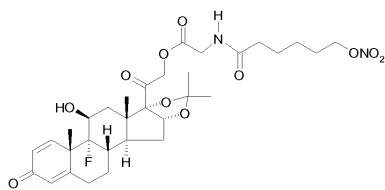
a)

-un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado,

20 - un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido con un grupo -ONO₂;

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de ellos, seleccionado de entre el grupo consistente en:





(5)

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para uso como un medicamento.
4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para uso en el tratamiento de enfermedades oculares.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de hipertensión ocular, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva y vasculopatía de retina.
6. Una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.