

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 140**

51 Int. Cl.:

C07J 71/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2013 PCT/EP2013/067509**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14040837**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2013 E 13759991 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2895495**

54 Título: **Derivados de isoxazolidina**

30 Prioridad:

13.09.2012 EP 12184286

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

12.06.2018

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

GHIDINI, ELEONORA

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 2 672 140 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazolidina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos antiinflamatorios y antialérgicos de la serie de glucocorticosteroides, a métodos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a combinaciones y usos terapéuticos de los mismos. Más particularmente, la invención se refiere a glucocorticosteroides que son derivados de isoxazolidina.

Antecedentes de la invención

Los corticosteroides son potentes agentes antiinflamatorios, capaces de disminuir el número, la actividad y el movimiento de las células inflamatorias.

Se usan comúnmente para tratar una amplia gama de afecciones inflamatorias crónicas y agudas que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedades autoinmunes.

Los corticosteroides median sus efectos a través del receptor de glucocorticoides (GR). La unión de corticosteroides al GR induce su translocación nuclear que, a su vez, afecta a varias rutas más adelante a través de mecanismos dependientes de unión a ADN (por ejemplo, transactivación) e independientes (por ejemplo, transexpresión).

Los corticosteroides para tratar estados inflamatorios crónicos en el pulmón, tales como el asma y la EPOC, se administran actualmente por inhalación. Una de las ventajas de emplear corticosteroides inhalados (ICS) es la posibilidad de administrar el fármaco directamente en el sitio de acción, lo que limita los efectos secundarios sistémicos, dando como resultado una respuesta clínica más rápida y una relación terapéutica más alta.

Aunque el tratamiento con ICS puede proporcionar beneficios importantes, especialmente en el asma, es importante minimizar la exposición sistémica a ICS que conduce a la aparición y gravedad de los efectos secundarios no deseados que pueden estar asociados con la administración crónica. Además, la duración limitada de la acción de los ICS actualmente disponibles en la práctica clínica contribuye a un manejo inadecuado de la enfermedad. Aunque la tecnología del inhalador es el punto clave para dirigirse al pulmón, la modulación de los sustituyentes en el andamiaje molecular de los corticosteroides es importante para la optimización de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas con el fin de disminuir la biodisponibilidad oral, limitar la actividad farmacológica solo en el pulmón (profármacos y medicamentos blandos) y aumentar la eliminación sistémica. Además, la actividad de ICS de larga duración en el pulmón es altamente deseable ya que la administración de ICS una vez al día permitiría la reducción de la frecuencia de administración y, por lo tanto, mejoraría sustancialmente la conformidad del paciente y, como resultado, el control y el manejo de la enfermedad. En resumen, existe una necesidad médica apremiante de desarrollar ICS con características farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas.

Los derivados del glucocorticoide isoxazolidina se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/005611, GB 1578446 y en "Synthesis and topical anti-inflammatory activity of some steroidal [16 α ,17 α -d] isoxazolidines" (J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982).

Algunos derivados del glucocorticoide isoxazolidina también se describen en las solicitudes de patentes en trámite WO 2011/029547, WO 2012/123482 y WO 2012/123493, en trámite junto con la presente.

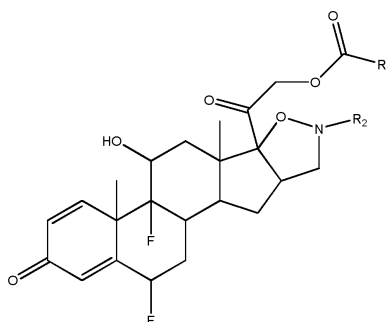
Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención muestran características farmacocinéticas o farmacodinámicas mejoradas, tales como exposición sistémica, selectividad y duración de la acción.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos antiinflamatorios y antialérgicos de la serie de los glucocorticosteroides, a procesos para su preparación, a composiciones que los comprenden, a usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes farmacéuticos activos para el tratamiento de trastornos respiratorios, entre los que se encuentran agonistas beta₂, agentes antimuscarínicos, inhibidores de las proteína quinasa activadas por mitógenos (MAP quinasa P38), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, moduladores expectorantes/mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, antagonistas de M3/agonistas beta₂ (MABA) y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

65 Descripción detallada de la invención

En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



(I)

5 en la que

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_{16}) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_{18}) lineal o ramificado, -OR₆, arilo, arilalquilo (C_1-C_{16}), -SR₆, -N(R₄)(R₅), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8) y heteroarilo, donde opcionalmente uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por alquilo (C_1-C_6), y en donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado y R₆ es alquilo (C_1-C_{16}) lineal o ramificado; R₂ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, el término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

20 El término "alquilo (C_1-C_{16})" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada en los que el número de átomos de carbono es de 1 a 16. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etil-butilo, propil-butilo, metil-butilo, etil-metil-propilo, hexadecilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, cuaterdecilo, quindecilo, hexadecilo y similares.

25 La expresión "alqueno (C_2-C_{18})" se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas con uno o más enlaces dobles, en donde el número de átomos de carbono es de 2 a 18. Ejemplos de dichos grupos incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, quaterdecenilo, quindecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo y similares.

30 La expresión "cicloalquilo (C_3-C_8)" se refiere a grupos hidrocarburo mono o bicicloalifáticos con 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo y similares.

35 La expresión "heterocicloalquilo (C_3-C_8)" se refiere a grupos cicloalquilo (C_3-C_8), en los que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo o grupo heteroaromático (por ejemplo, N, NH, S u O). Los ejemplos incluyen piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y similares.

La expresión "arilo" se refiere a sistemas de anillos mono o bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a 20 átomos en el anillo, preferiblemente de 6 a 15 y en los que al menos un anillo es aromático.

40 Los ejemplos de sistemas arilo monocíclicos adecuados incluyen un radical benceno y similares.

Los ejemplos de sistemas arilo bicíclicos adecuados incluyen radicales naftaleno, bifenileno y similares.

Los ejemplos de sistemas arilo tricíclicos adecuados incluyen al radical fluoreno y similares.

45 La expresión "arilalquilo (C_1-C_6)" se refiere a grupos alquilo (C_1-C_6) adicionalmente sustituidos por arilo.

Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos mono, bi o tricíclico que tiene de 5 a 20 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 15, en el que al menos un anillo es aromático y en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo o grupo heteroaromático (por ejemplo, N, NH, S u O).

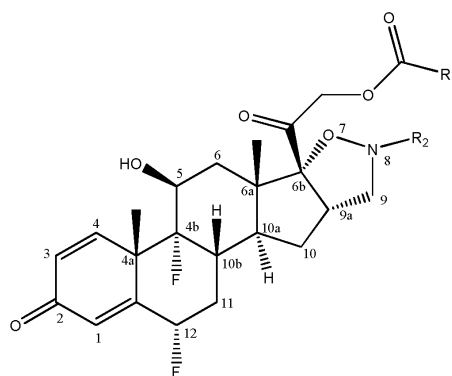
50 Los ejemplos de sistemas heteroarilo monocíclicos adecuados incluyen radicales tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, piridina, imidazolidina, piperidina, piperazina y furano tales como tetrahidrofurano y similares.

Los ejemplos de sistemas heteroarilo bicíclicos adecuados incluyen radicales purina, pteridina, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, benzofurano, benzodioxano, benzotiofeno y similares.

5 Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula general (I) contienen centros asimétricos al menos en las posiciones 4a, 4b, 5, 6a, 6b, 9a, 10a, 10b y, por lo tanto, pueden existir tantos estereoisómeros ópticos como sea posible y mezclas de los mismos.

Por lo tanto, la invención también se dirige a todas estas formas y mezclas de las mismas.

10 Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula general (I) donde la estereoquímica de los átomos de carbono estereogénicos es como se reporta en la fórmula (I') a continuación, la configuración absoluta se asigna con base en la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basada en las prioridades de los grupos



(I')

15 y en donde los significados de R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, para los compuestos de fórmula (I'), la configuración absoluta en el centro asimétrico 4a es (S), en 4b es (R), en 5 es (S), en 6a es (S), en 6b es (R), en 9a es (S), en 10a es (S), en 10b es (S) y en 12 es (S).

20 Los compuestos de fórmula general (I) pueden formar sales de adición de ácido, particularmente con ácidos farmacéuticamente aceptables.

25 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que abarcan también los de fórmula (I'), incluyen sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos halogenados tales como fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico; nítrico, sulfúrico, fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como fórmico, acético, trifluoroacético y propiónico; ácidos hidroxílicos alifáticos tales como láctico, cítrico, tartárico o málico; ácidos dicarboxílicos tales como maleico, fumárico, oxálico o succínico; ácidos carboxílicos aromáticos tales como benzoico; ácidos hidroxí aromáticos y ácidos sulfónicos.

30 Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) o (I') mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

35 Debe entenderse que todos los grupos o formas de realización preferidos descritos a continuación para los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse entre sí y aplicarse también haciendo los cambios necesarios.

40 Un grupo preferido de compuestos de fórmula general (I) o (I') es aquel en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_{16}) lineal o ramificado, alqueno (C_2 - C_{18}) lineal o ramificado, $-OR_6$, arilo, arilalquilo (C_1 - C_{16}), $-SR_6$, $-N(R_4)(R_5)$, cicloalquilo (C_3 - C_8), heterocicloalquilo (C_3 - C_8) y heteroarilo, donde opcionalmente uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados mediante alquilo (C_1 - C_6) y en donde R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H o alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado y R_6 es alquilo (C_1 - C_{16}) lineal o ramificado; y R_2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

45 Aún más preferido dentro de este grupo están los compuestos de fórmula general (I) o (I') en las que R_1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, etilo, quindecilo, butilo, hexilo, heptadeceno, metoxi, metilsulfanilo, isobutilo, isopentilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, metilpropanoxi, bencilo, piridilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo y furilo; y R_2 es p-clorofenilo.

50 En lo sucesivo, los compuestos de fórmula (I) y (I') y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se denominan "compuestos de la invención".

Los ejemplos de compuestos preferidos de la invención son:

ES 2 672 140 T3

Compuesto	Nombre químico
1	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido isobutírico
3	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido propiónico
4	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido hexadecanoico
5	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido octadec-9-enoico
6	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido pentanoico
7	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido acético
8	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido benzoico
9	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster carbonato de metilo
10	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster carbonotioato de S-metilo
11	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido 3-metilbutanoico
12	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido piválico
13	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido 2-fenilacético
14	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido furan-2-carboxílico
15	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido ciclopentano-carboxílico
16	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido ciclopropano-carboxílico
17	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster del ácido isonicotínico
18	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster carbonato de isobutil metilo
19	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil éster carbonato de hexilo
20	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil carbamato de dimetilo
21	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxoetil carbamato de metilo

(continuación)

Compuesto	Nombre químico
22	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido piperazin-1-carboxílico
23	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido tiazolidin-4-carboxílico
24	Prolina, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster
25	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido piperidin-4-carboxílico

De acuerdo con los procedimientos y métodos análogos aquí descritos, se pueden obtener los siguientes compuestos preferidos de la invención:

5

Compuesto	Nombre químico
26	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido butanoico
27	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil 2-metil-éster del ácido butanoico
28	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido ciclobutanocarboxílico
29	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido ciclohexanocarboxílico
30	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil tetrahidro-éster del ácido 2-tiofenocarboxílico
31	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil tetrahidro-éster del ácido 2H-tiopiran-4-carboxílico
32	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil 2,5-dimetil-éster del ácido ciclohexanocarboxílico
33	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil 2,6-dimetil-éster del ácido ciclohexanocarboxílico
34	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 3-piridincarboxílico
35	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico
36	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 3-tiofenocarboxílico
37	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 3-furancarboxílico
38	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 1H-indol-7-carboxílico
39	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 1H-inden-7-carboxílico

(continuación)

Compuesto	Nombre químico
40	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 8-quinolincarboxílico
41	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido quinolin-3-carboxílico
42	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico
43	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 1H-indol-3-carboxílico
44	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido benzofuran-3-carboxílico
45	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido benzofuran-2-carboxílico
46	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 2-tiofencarboxílico
47	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 2-furancarboxílico
48	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico
49	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico
50	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 4-metilpiperazin-1-carboxílico
51	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido morfolin-4-carboxílico
52	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 2-piridincarboxílico

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos que incluyen los que se usan actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de la proteína quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasa P38), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, moduladores expectorantes/mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, antagonistas de M3/agonistas beta2 (MABA) y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

15

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un agonista β_2 seleccionado del grupo que consiste en carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, tartrato de arformoterol, formoterol, fumarato de formoterol, salmeterol, xinafoato de salmeterol, salbutamol, albuterol, levalbuterol, terbutalina, indacaterol (QAB-149), AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, GSK159797, GSK59790, GSK159802, GSK642444, GSK678007, GSK96108, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol, bitolterol, brodxateler y ASF-1020 y sus sales.

20

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal

farmacéuticamente aceptable, con un agente antimuscarínico seleccionado del grupo que consiste en aclidinio, tiotropio, bromuro de tiotropio (Spiriva®), ipratropio, bromuro de ipratropio, trospio, glicopirrolato, NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK57319, LAS35201, QAT370 y sales de oxitropio.

5 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo que consiste en AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfilina, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 y SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 y RPL-554.

10 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de MAP quinasa P38 seleccionado del grupo que consiste en semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, GSK856553, GSK681323, minocin y losmapimod y sales de los mismos.

15 En una realización preferida, la invención proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de IKK2.

20 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de HNE seleccionado del grupo que consiste en AAT, ADC-7828, aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafina, SPHD-400, prolantina C y prolantina inhalada.

25 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un modulador de leucotrieno seleccionado del grupo que consiste en montelukast, zafirlukast y pranlukast.

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un NSAID seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno y ketoprofeno.

30 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un agente antitusivo, seleccionado del grupo que consiste en codeína y dexamorfano.

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un mucolítico, seleccionado del grupo que consiste en N acetil cisteína y fudosteina.

35 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un modulador expectorante/mucocinético, seleccionado del grupo que consiste en ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, solución salina o manitol) y tensioactivo.

40 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un péptido mucolítico, seleccionado del grupo que consiste en desoxirribonucleasa I humana recombinante (dornasa-alfa y rhDNasa) y helcidina.

45 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, con un antibiótico, seleccionado del grupo que consiste en azitromicina, tobramicina y aztreonam.

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un regulador del moco seleccionado del grupo que consiste en INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 y gefitinib.

50 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de JAK, seleccionado del grupo que consiste en CP-690550 y GLPG0634.

55 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de SYK seleccionado del grupo que consiste en R406, R343 y PRT062607.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso como un medicamento.

60 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención para disminuir el número, la actividad y el movimiento de las células inflamatorias *in vitro* y/o *in vivo*.

65 En particular, los compuestos de la invención, solos o combinados con uno o más ingredientes activos, se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por obstrucción de la vía aérea tal como asma y EPOC.

La invención también proporciona preparaciones farmacéuticas de compuestos de la invención adecuados para la administración por inhalación, por inyección, por vía oral o intranasal.

5 Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelente o formulaciones inhalables sin propelente.

La invención también se refiere a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiples dosis, un inhalador de dosis medidas o un nebulizador, en particular un nebulizador de niebla suave que comprende un compuesto de la invención.

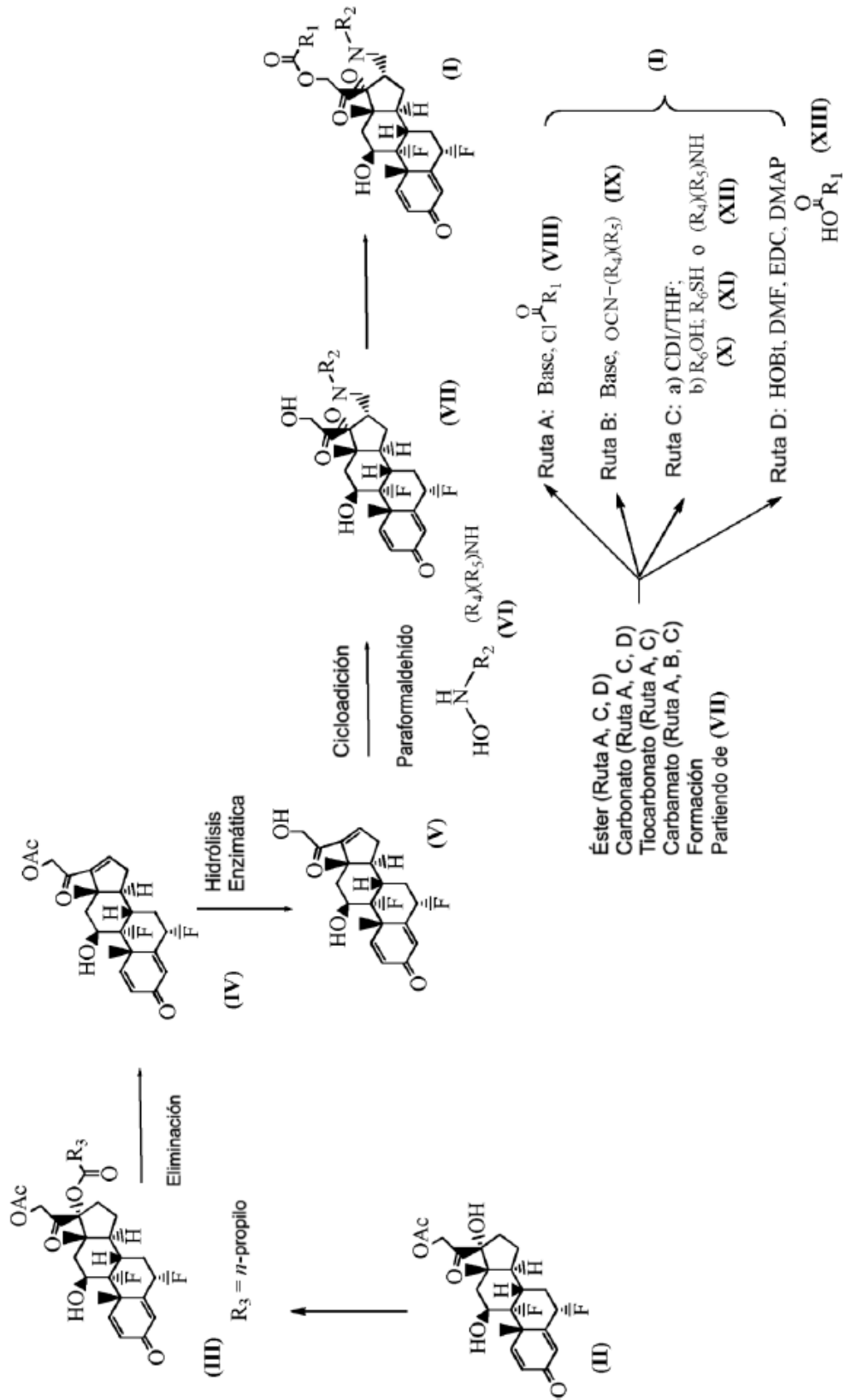
10 La invención también se refiere a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención solos o en combinación con o en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiples dosis, un inhalador de dosis medida o un nebulizador.

15 Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con una variedad de etapas sintéticas que se llevan a cabo de acuerdo con métodos y técnicas convencionales o que se describen a continuación. La presente divulgación proporciona procesos para la preparación de compuestos de la invención y compuestos intermedios de los mismos.

20 A partir de todo lo anterior, es evidente para los expertos en la materia que mediante la selección del material de partida con una configuración estereoquímica adecuada, se puede obtener cualquiera de los posibles estereoisómeros de fórmula (I).

25 Algunos de los procesos usados para la preparación de los compuestos de fórmula (I'), como se describe en el Esquema a continuación, también pueden aplicarse a los compuestos de fórmula (I).

Esquema



Procedimiento para la preparación de los compuestos de la invención

5 Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con diferentes rutas descritas en el esquema anterior,

dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes R₁ y R₂.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el esquema de reacción general o mediante modificación de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son bien conocidas por las personas expertas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos, partiendo de compuestos de fórmula general (II) (J. Med. Chem. 1982, 25, 1492-1495). También están disponibles comercialmente.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse convenientemente de acuerdo con procedimientos estándar informados en la bibliografía. Por ejemplo, pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general (III) con una base tal como acetato de potasio. Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente polar adecuado, tal como DMF, y normalmente tiene lugar a un intervalo de temperatura de 80 a 110°C, durante un periodo de 0,5 a 4 horas.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar hidrolizando los compuestos de fórmula (IV). Esta reacción se lleva a cabo preferentemente sometiendo los compuestos (IV) a la acción de una enzima, tal como una lipasa inmovilizada de *Candida antarctica* (Sigma Aldrich) (Tetrahedron, 50, 13165-13172, 1994).

Los compuestos de fórmula general (VII) se pueden preparar a partir de la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de paraformaldehído, usando procedimientos conocidos para la formación de isoxazolidina, por cicloadición de nitronas (J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente protogénico, tal como etanol, a temperaturas que varían de 80 a 100°C. La hidroxilamina de fórmula (VI) está disponible comercialmente o puede prepararse fácilmente usando procedimientos conocidos, por ejemplo, reduciendo una oxima con un agente reductor, tal como un complejo de borano piridina (J. Med. Chem., 40, 1955-1968, 1997) o por reacción de O-tetrahidropiraniil hidroxilamina con un agente de alquilación adecuado tal como haluros de alquilo (Chem. Pharm. Bull., 46, 966-972, 1998).

La conversión del grupo hidroxilo de compuestos de fórmula general (VII) en un éster, carbonato, carbamato o tiocarbonato, puede realizarse fácilmente haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (VII) con compuestos de fórmula general (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) siguiendo la ruta sintética descrita (Ruta A-D).

La persona experta puede introducir, cuando sea apropiado, variaciones adecuadas a las condiciones específicamente descritas en el experimento para adaptar las rutas sintéticas a la provisión de compuestos adicionales de la invención. Dichas variaciones pueden incluir, pero no se limitan a, el uso de materiales de partida apropiados para generar diferentes compuestos, cambios en el disolvente y temperatura de las reacciones, reemplazos de un reactivo con una función química análoga, introducción o eliminación de etapas de protección/desprotección de grupos funcionales sensible a las condiciones de reacción y reactivos, así como a la introducción o eliminación de etapas específicas de síntesis orientadas a una funcionalización adicional del andamiaje químico.

La reacción de los compuestos intermedios de fórmula general (VII) con cloruros de acilo (VIII), siguiendo la ruta A, para obtener compuestos de fórmula general (I) se realiza convenientemente en DCM (diclorometano) como disolvente en presencia de una base tal como trietilamina o DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) o piridina a TA durante un período de 4 a 50 horas.

Alternativamente, la Ruta B, la conversión del grupo hidroxilo de compuestos de fórmula general (VII) en un carbamato se puede realizar fácilmente haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (VII) con compuestos de fórmula general (IX), siguiendo procedimientos conocidos. La reacción se realiza convenientemente en DCM como disolvente en presencia de una base tal como DMAP, a temperatura ambiente durante un periodo de 4 a 50 horas.

Siguiendo la Ruta C, reacción de los compuestos intermedios de fórmula general (VII) con CDI (1,1'-carbonildiimidazol) seguido de la adición del alcohol (X) o tiol (XI) o amina (XII) deseado para obtener compuestos de la fórmula general (I) se realiza convenientemente en THF (tetrahidrofurano) a temperatura ambiente durante un período de 4 a 50 horas.

Alternativamente, la Ruta D, la conversión del grupo hidroxilo de compuestos de fórmula general (VII) en compuestos de fórmula general (I) se puede lograr haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XIII) con HOBt (hidroxibenzotriazol) seguido de la adición de compuestos de fórmula general (VII), EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida) y DMAP (4-dimetilaminopiridina). La reacción se realiza convenientemente en DMF como disolvente a temperatura ambiente durante un período de 4 a 50 horas.

De todo lo anterior, debe quedar claro que cualquiera de los grupos descritos puede estar presente como tal o en cualquier forma protegida adecuadamente.

En particular, los grupos funcionales presentes en el compuesto intermedio y en los compuestos y que podrían generar

reacciones secundarias y subproductos no deseados, necesitan protegerse adecuadamente antes de que tenga lugar la alquilación, acilación, acoplamiento o sulfonilación. Del mismo modo, la subsiguiente desprotección de esos mismos grupos protegidos puede seguir una vez completadas dichas reacciones.

5 En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector" que designa al grupo protector se adaptó para preservar la función del grupo al que está unido. Típicamente, los grupos protectores se usan para conservar las funciones amino, hidroxilo o carboxilo. Los grupos protectores apropiados pueden incluir, por lo tanto, por ejemplo, bencilo, benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, ésteres de alquilo o bencilo o similares, que son bien conocidos por los expertos en la técnica [véase, para referencia general, 20 T.W. Green; Protective Groups in Organic
10 Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, en una dosificación comprendida entre 0,001 y 1.000 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 500 mg/día.

15 Cuando se administran por vía de inhalación, la dosificación de los compuestos de la invención está ventajosamente comprendida entre 0,01 y 20 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/día.

Preferiblemente, los compuestos de la invención solos o combinados con otros ingredientes activos pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad respiratoria obstructiva tal como asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
20

Sin embargo, los compuestos de la invención se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que esté implicada la disminución en el número, actividad y movimiento de las células inflamatorias.

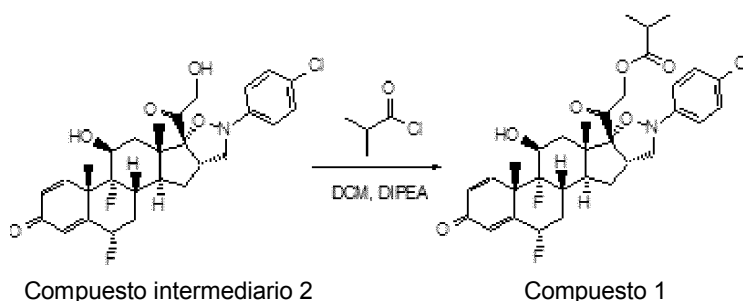
25 Los ejemplos de tales enfermedades incluyen: enfermedades que implican inflamación tales como asma y otros trastornos alérgicos, EPOC, rinitis aguda; rechazo inverso agudo de trasplante y exacerbaciones agudas de trastornos autoinmunes seleccionados, enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea; trastornos autoinmunes tales como artritis reumatoide y otros; afecciones de la piel tales como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica, psoriasis; enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades inflamatorias oftálmicas, trastornos hematológicos autoinmunes y exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple; trasplantes de riñón, hígado, corazón y otros trasplantes de órganos; síndrome ocular agudo de Behçet, uveítis endógena, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome nefrótico; enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica (LLC); anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia asociada con LLC; leucemia y linfoma maligno.
30

35 Preferiblemente, los compuestos de la invención se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como afecciones desde leves hasta agudas graves de asma y EPOC.

La invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

40 En los procedimientos experimentales informados, pueden usarse las siguientes abreviaturas: TEA = trietilamina; DCM = diclorometano; TA = temperatura ambiente; AcOEt = acetato de etilo; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DIPEA = etilidiisopropilamina.

45 Ejemplo 1



50 Preparación de

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido isobutírico (compuesto 1)
55

A una solución agitada del compuesto intermedio 2 (600 mg, 1,124 mmol) y DIPEA (0,391 mL, 2,247 mmol) en diclorometano seco (30 mL), en atmósfera de nitrógeno a 5°C, se le añadió cloruro de isobutirilo (0,235 mL, 2,247 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 10 min y a TA durante 16 h. Se añadieron adicionalmente DIPEA (0,196 mL, 1,124 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,118 mL, 1,124 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 72 h. Se añadieron adicionalmente otra porción de DIPEA (0,196 mL, 1,124 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,118 mL, 1,124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y a 50°C durante 1,5 horas.

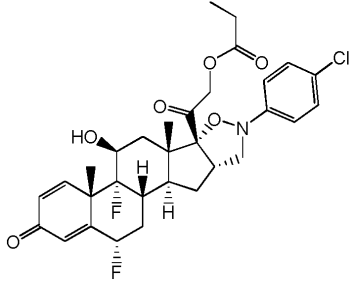
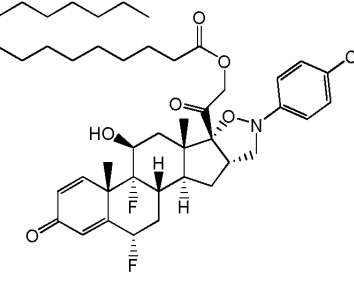
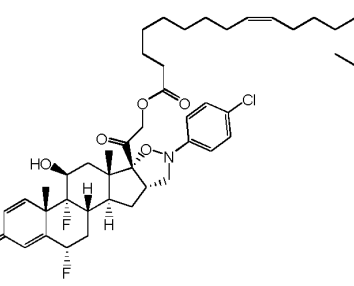
La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en gradiente de elución de DCM/AcOEt 98:2 hasta DCM/AcOEt 92:8, para proporcionar 481 mg del compuesto puro (71% de rendimiento; R_f = 0,37 en AcOEt/DCM 10:90).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,31 - 7,45 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,42 - 5,78 (m, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,90 (d, 1 H), 4,18 - 4,32 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,44 - 3,62 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 2,63 (spt, 1 H), 2,04 - 2,34 (m, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 1 H), 1,63 - 1,83 (m, 1 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,14 (d, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 0,94 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 604,10 MH+
[α]_D²⁵ = + 58,3 (c 0,2; MeOH)

Los compuestos enumerados en la Tabla se prepararon como se describió previamente para el compuesto 1, por acilación del compuesto intermedio 2 con cloruros de acilo adecuados:

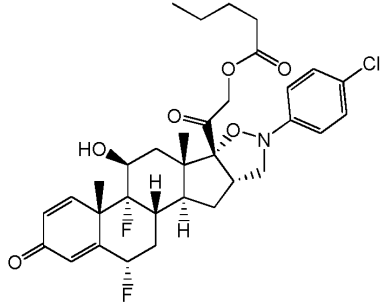
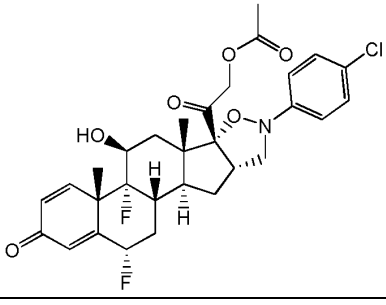
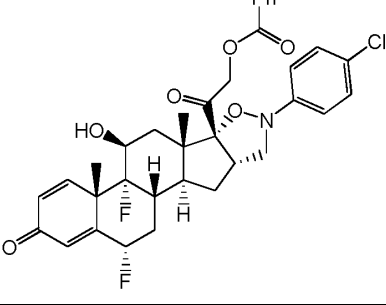
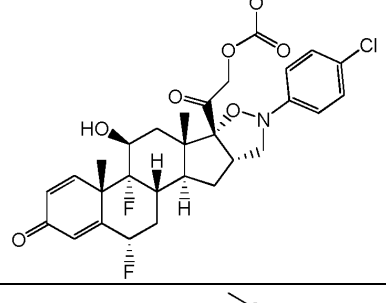
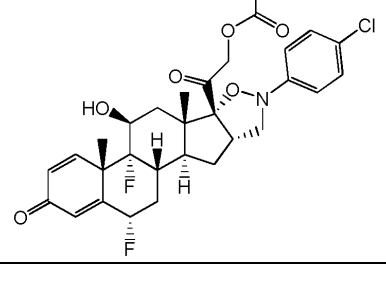
Tabla 1

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Análítica
3		61%	LC-MS (ESI POS): 590,14 MH+ [α] _D ²⁵ = + 59,7 (c 0,2 MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,31-7,43 (m, 2H), 7,26 (dd, 1 H), 6,90 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (dd, 0 H), 5,45 - 5,73 (m, 1 H), 5,06 (d, 1H), 4,90 (d, 1 H), 4,19 - 4,31 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 2 H), 2,41 (q, 2 H), 2,07 - 2,28 (m, 3H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 1,64 - 1,81 (m, 1 H), 1,51-1,64 (m, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,07 (t, 3 H), 0,94 (s, 3 H)
4		70%	LC-MS (ESI POS): 772,6 MH+ [α] _D ²⁵ = + 65,9 (c 0,2 CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,31-7,41 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,43 - 5,79 (m, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,89 (d, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 2,55 - 2,73 (m, 2 H), 2,37 (t, 2 H), 2,03 - 2,31 (m, 3 H), 1,88 (d, 1 H), 1,62 - 1,81 (m, 1 H), 1,51- 1,62 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 1,24 (s, 24 H), 0,93 (s, 3 H), 0,86 (t, 3 H)
5			LC-MS (ESI POS): 798,31 MH+ [α] _D ²⁵ = + 47 (c 0,0765; MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,47 - 5,81 (m, 1 H), 5,21 - 5,40 (m, 2 H), 5,06 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,07 - 4,31 (m, 2 H), 3,52 (q, 1 H), 2,60 (dd, 2 H), 2,37 (t, 2 H), 2,06 - 2,26 (m, 3 H), 1,92 - 2,05 (m, 4 H), 1,87 (d, 1 H), 1,62 - 1,80 (m, 1 H), 1,50 (s, 3 H), 1,45 - 1,61 (m, 4 H), 1,26 (m, 20 H), 0,93 (s, 3 H), 0,85 (t, 3 H)

25

(continuación)

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Análítica
-----------	------------	-------------	-----------

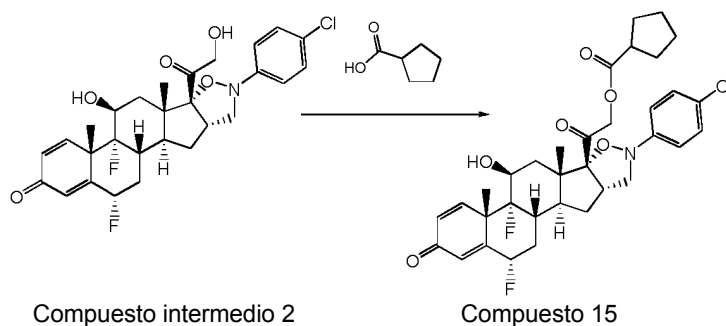
6		56%	LC-MS (ESI POS): 618,23 MH+ [α] _D ²⁵ = + 68,6 (c 0,2 CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,93 - 7,14 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,42 - 5,79 (m, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 4,89 (d, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,43 - 3,63 (m, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,39 (t, 2 H), 2,00 - 2,25 (m, 3 H), 1,88 (d, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 1 H), 1,42 - 1,61 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 1,26 - 1,41 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H), 0,81 - 0,92 (m, 3 H)
7		47%	LC-MS (ESI POS): 576,23 MH+ [α] _D ²⁵ = + 53,8 (c 0,2 MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,88 - 7,12 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 5,39 - 5,77 (m, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,46 - 3,67 (m, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,60 (dd, 1 H), 2,12 - 2,32 (m, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 1,64 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H)
8		29%	LC-MS (ESI POS): 638,15 MH+ [α] _D ²⁵ = + 66 (c 0,2 MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,93 - 8,06 (m, 2 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,00 - 7,15 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 5,49 - 5,85 (m, 1 H), 5,35 (d, 1 H), 5,17 (d, 1 H), 4,23 - 4,32 (m, 1 H), 4,21 (t, 1 H), 3,47 - 3,65 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 2 H), 2,09 - 2,32 (m, 3 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,66 - 1,83 (m, 1 H), 1,53 - 1,65 (m, 2 H), 1,51 (s, 3H), 1,00 (s, 3 H)
9		54%	LC-MS (ESI POS): 592,13 MH+ [α] _D ²⁵ = + 48,6 (c 0,2 MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,96 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 5,47 - 5,75 (m, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 4,94 (d, 1 H), 4,19-4,29 (m, 1 H), 4,18 (t, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 2,62 - 2,72 (m, 1 H), 2,61 (dd, 1 H), 2,04 - 2,29 (m, 3 H), 1,85 (d, 1 H), 1,63 - 1,80 (m, 1 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H)
10		66%	LC-MS (ESI POS): 608,08 MH+ [α] _D ²⁵ = + 50,8 (c 0,2 MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,94 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 5,45 - 5,78 (m, 1 H), 5,22 (d, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,44 - 3,62 (m, 1 H), 2,59 - 2,72 (m, 1 H), 2,61 (dd, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,02 - 2,29 (m, 3 H), 1,80 - 1,89 (m, 1 H), 1,64 - 1,79 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H)

(continuación)

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Análitica
-----------	------------	-------------	-----------

11		54%	LC-MS (ESI POS): 618,13 MH+ [α] _D ²⁵ = + 63,4 (c 0,2 MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,29 - 7,46 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,94 - 7,13 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 5,39 - 5,81 (m, 1 H), 5,08 (d, 1 H), 4,89 (d, 1 H), 4,21 - 4,39 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,41 - 3,63 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 2,27 (d, 2 H), 2,07 - 2,25 (m, 3 H), 1,94 - 2,09 (m, 1 H), 1,80 - 1,94 (m, 1 H), 1,64 - 1,80 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,95 (d, 6 H)
12		33%	LC-MS (ESI POS): 618,12 MH+ [α] _D ²⁵ = + 53,6 (c 0,2 MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,95 - 7,12 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 5,48 - 5,75 (m, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,91 (d, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 4,09 - 4,35 (m, 1 H), 3,53 (q, 1 H), 2,56 - 2,68 (m, 2 H), 2,04 - 2,26 (m, 3 H), 1,89 (d, 1 H), 1,62 - 1,80 (m, 1 H), 1,50 (s, 3 H), 1,57 (d, 2 H), 1,19 (s, 9 H), 0,94 (s, 3 H)
13		79%	LC-MS (ESI POS): 652,14 MH+ [α] _D ²⁵ = + 129,6 (c 0,3; DCM) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,13 - 7,46 (m, 8 H), 6,76 - 7,13 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 5,40 - 5,77 (m, 1 H), 5,10 (d, 1 H), 4,93 (d, 1 H), 4,11 - 4,31 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,43 - 3,66 (m, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,09 - 2,30 (m, 3 H), 1,86 (d, 1 H), 1,72 (d, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,33 - 1,63 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H)
14		60%	LC-MS (ESI POS): 628,2 MH+ [α] _D ²⁵ = + 34,9 (c 0,2, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,02 (dd, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 7,27 (d, 1 H), 6,98 - 7,13 (m, 2 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,66 (d, 1 H), 5,46 - 5,79 (m, 1 H), 5,30 (d, 1 H), 5,11 (d, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 4,09 - 4,36 (m, 1 H), 3,47 - 3,66 (m, 1 H), 2,63 (dd, 2 H), 2,06 - 2,27 (m, 3 H), 1,93 (d, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H), 1,56 (dd, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H)

Ejemplo 2



5

Preparación de 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido ciclopentanocarboxílico (compuesto 15)

10

Se disolvió ácido ciclopentanocarboxílico (137 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) en DMF (5 mL), se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (162 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadieron el compuesto intermedio 2 (534 mg, 1 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (305 mg, 2,5 mmol, 2,5 eq) y EDC·HCl (230 mg, 1,2

mmol, 1,2 eq) en este orden y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La conversión se controló por análisis de TLC (Hex/EtOAc 7/6). La reacción se inactivó con HCl 0,6 N y el producto se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El crudo se purificó tratando con NaOH 1 N (10 mL), piridina (utilizada para transferir ácido ciclopentano carboxílico en la capa acuosa, 2 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con agua y se filtró en una almohadilla de sílice. El compuesto 15 se obtuvo como un sólido que se secó al vacío a 50°C durante 2 horas (300 mg, rendimiento 47,6%).

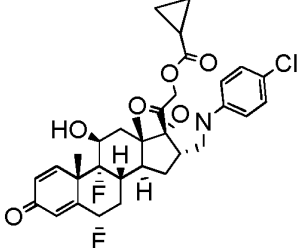
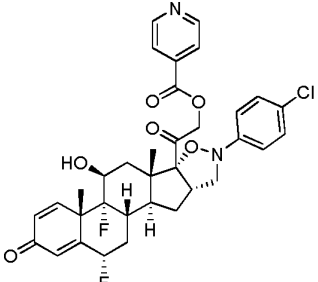
LC-MS (ESI POS): 630,10 MH+

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,34 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 7,04 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,18 - 6,37 (m, 1 H), 5,97 - 6,13 (m, 1 H), 5,46 - 5,75 (m, 2 H), 4,78 - 5,17 (m, 2 H), 4,06 - 4,31 (m, 2 H), 3,42 - 3,55 (m, 1 H), 2,78 - 2,93 (m, 1 H), 2,54 - 2,74 (m, 2 H), 2,09 (m, 3 H), 1,49 (m, 15 H), 0,93 (s, 3 H).

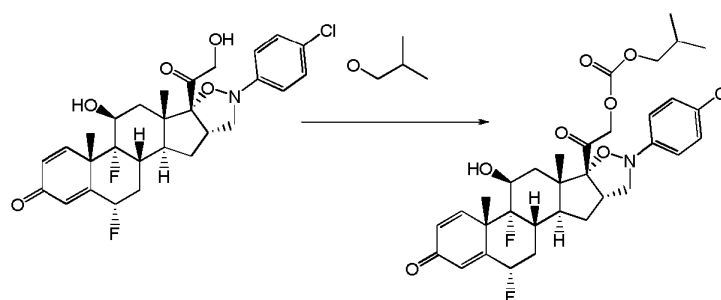
Los compuestos enumerados en la Tabla 2 se prepararon como se describió previamente para el compuesto 15 partiendo del ácido carboxílico correspondiente:

15

Tabla 2

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Análítica
16		71	LC-MS (ESI POS): 602,2 MH+ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 6,90 - 7,05 (m, 2 H), 6,15 - 6,40 (m, 1 H), 5,99 - 6,06 (m, 1 H), 5,39 - 5,72 (m, 2H), 4,74 - 5,12 (m, 2 H), 4,03 - 4,22 (m, 2 H), 3,39 - 3,57 (m, 1 H), 2,50 - 2,70 (m, 2 H), 1,94 - 2,22 (m, 3H), 1,76 - 1,90 (m, 1 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,36 - 1,56 (m, 5 H), 0,71 - 1,01 (m, 7 H),
17		46%	LC-MS (ESI POS): 639,2 MH+ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,76 - 8,95 (m, 2 H), 7,76 - 7,88 (m, 2 H), 7,37 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,09 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,24 - 6,35 (m, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,51 - 5,76 (m, 2 H), 5,11 - 5,45 (m, 2 H), 4,09 - 4,32 (m, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 1H), 2,59 - 2,75 (m, 2 H), 2,12 - 2,36 (m, 3 H), 1,89 - 2,06 (m, 1 H), 1,51 (m, 6 H), 0,98 (s, 3 H),

Ejemplo 3



20

Compuesto intermedio 2

Compuesto 18

Preparación de 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenanten-6b-il]-2-oxo-etil éster carbonato de isobutil metilo (compuesto 18)

25

Se añadió el compuesto intermedio 2 (350 mg, 0,66 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente con CDI (127 mg, 0,79 mmol, 1,2 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora: la conversión se detectó por análisis de TLC (EtOAc al 100%). La mezcla de reacción se añadió con alcohol isobutílico (1,0 mL, 10 mmol) a 0°C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se observaron vestigios del producto deseado. La mezcla de reacción se calentó después a 50°C durante cuatro horas: aumento de la conversión. Después de 12 horas a 50°C, la conversión completa se detectó por análisis de TLC (hexano/EtOAc 3/7). El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se trató con EtOAc/H₂O. Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, el producto crudo se purificó en

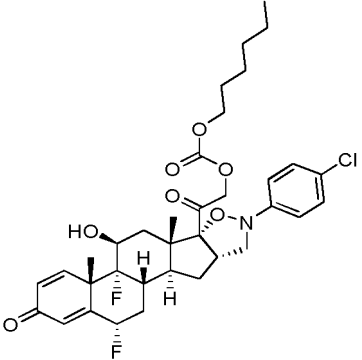
30

una almohadilla de sílice para producir el compuesto 18 (240 mg, rendimiento 58%).

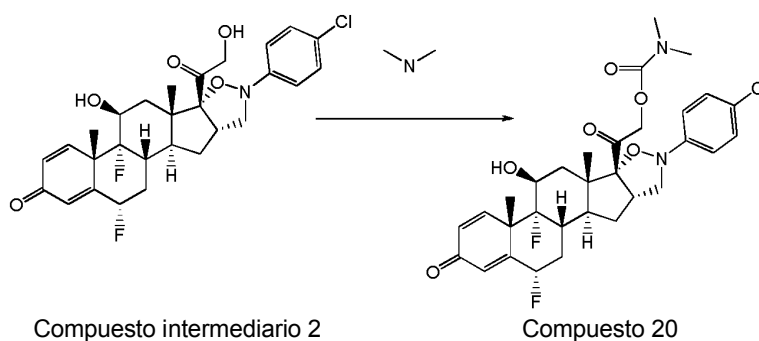
LC-MS (ESI POS): 634,2 LC-MS

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,34 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 1 H), 7,04 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,21 - 6,37 (m, 1 H), 6,00 - 6,12 (m, 1 H), 5,47 - 5,72 (m, 2 H), 4,83 - 5,17 (m, 2 H), 4,10 - 4,29 (m, 2 H), 3,91 (dd, J = 6,62, 0,88 Hz, 2 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 2,55 - 2,74 (m, 2 H), 2,04 - 2,29 (m, 3 H), 1,81 - 1,99 (m, 2 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H), 1,49 (m, 5 H), 0,81 - 0,96 (m, 9 H).

El compuesto 19 se preparó como se describió previamente para el compuesto 18 a partir de alcohol hexílico:

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Análítica
19		30%	LC-MS (ESI POS): 662,2 MH ⁺ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,33 (s, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 1 H), 7,00 - 7,11 (m, 2 H), 6,22 - 6,37 (m, 1 H), 6,02 - 6,11 (m, 1 H), 5,49 - 5,77 (m, 2 H), 4,79 - 5,17 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 4,04 - 4,13 (m, 2 H), 3,44 - 3,62 (m, 1 H), 2,53 - 2,68 (m, 2 H), 2,03 - 2,29 (m, 3 H), 1,77 - 1,90 (m, 1 H), 1,49 (m, 8 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H), 0,76 - 0,99 (m, 6 H).

Ejemplo 4



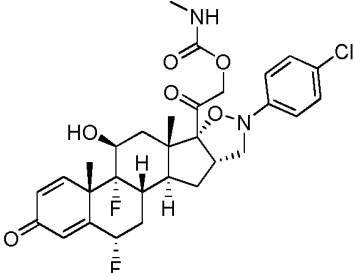
Preparación de 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetilo-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster carbamato de dimetil (compuesto 20);

Se añadió el compuesto intermedio 2 (310 mg, 0,58 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a TA con CDI (111 mg, 0,70 mmol, 1,2 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora: la conversión completa se detectó por análisis de TLC (EtOAc al 100%). El CH₂Cl₂ se evaporó al vacío y el producto crudo se disolvió en THF (2 mL) y luego se añadió una solución de dimetilamina 2 M en THF a 0°C (1,15 mL, 2,32 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La conversión completa se detectó por análisis de TLC (hexano/EtOAc 2/8). El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se trató con CH₂Cl₂/H₂O. Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, el producto crudo se purificó en una almohadilla de sílice, luego el sólido beige obtenido se secó en una mezcla de hexano/acetato de etilo (8/2, 8 mL) durante la noche. El sólido filtrado se secó al vacío a 50°C hasta peso constante, produciendo el compuesto 20 (200 mg, rendimiento 57%)

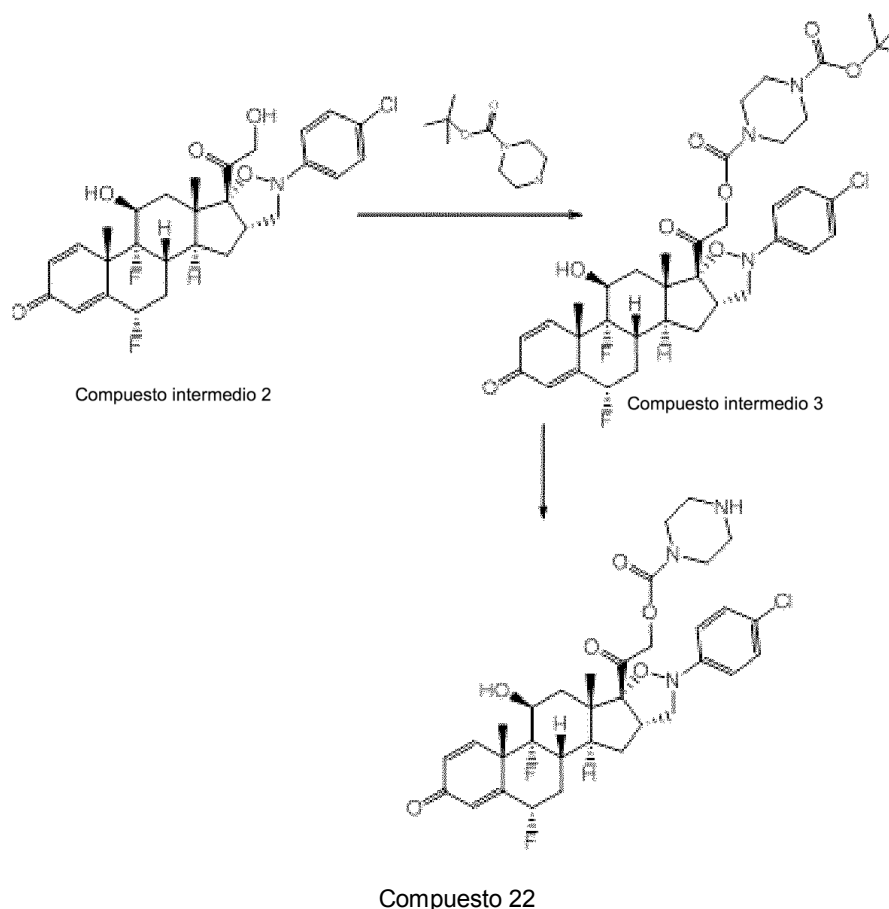
LC-MS (ESI POS): 605,2 LC-MS

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,31 - 7,44 (m, 2 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 2 H), 6,20 - 6,43 (m, 1 H), 6,01 - 6,12 (m, 1 H), 5,47 - 5,76 (m, 2 H), 4,69 - 5,10 (m, 2 H), 4,08 - 4,25 (m, 2 H), 3,43 - 3,59 (m, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 6 H), 2,55 - 2,72 (m, 2 H), 2,03 - 2,28 (m, 3 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 1,65 - 1,81 (m, 1 H), 1,49 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H).

El compuesto 21 se preparó como se describió previamente para el compuesto 20 a partir de metilamina:

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Análítica
21		56,3%	LC-MS (ESI POS): 591,1 MH+ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,34 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,15 - 7,28 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,19 - 6,41 (m, 1 H), 6,02 - 6,12(m, 1 H), 5,45 - 5,75 (m, 2 H), 4,62 - 5,07 (m, 2H), 4,12 - 4,28 (m, 2 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 2,58(m, 5 H), 2,05 - 2,34 (m, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,56 - 1,77 (m, 1 H), 1,49 (s, 5 H), 0,93 (s, 3 H).

Ejemplo 5



5

Preparación de 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenanten-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (compuesto 22)

10

Se añadió el compuesto intermedio 2 (500 mg, 0,94 mmol) en THF (3,5 mL) a temperatura ambiente con CDI (180 mg, 1,12 mmol, 1,2 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora: la conversión completa hasta el compuesto intermedio activado se detectó por análisis de TLC (Hexano: EtOAc 3/7). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y luego se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (174 mg, 0,94 mmol, 1,0 eq) y se agitó a TA durante la noche. La conversión se detectó por análisis de TLC (hexano/EtOAc 3/7). El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se trató con EtOAc/H₂O. Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el compuesto intermedio 3 crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (260 mg, rendimiento 37%).

15

Una solución del compuesto intermedio 3 (260 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota con trifluorometanosulfonato de trimetil-sililo (63 µl, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y luego se inactivó con agua desmineralizada. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y luego con agua desmineralizada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro para producir el compuesto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/TEA 99: 1) y se secó al vacío a 50°C hasta peso constante para producir el compuesto 22 (190 mg, 84% de rendimiento)

20

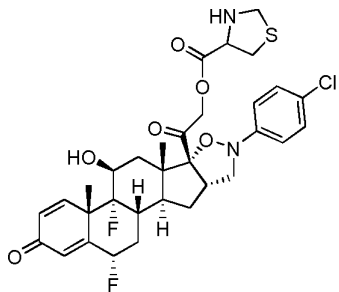
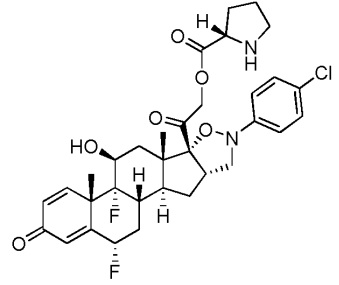
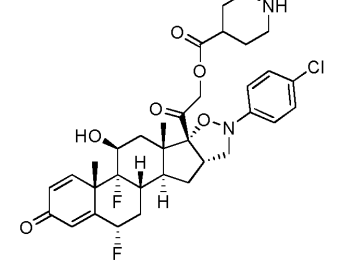
25

LC-MS (ESI POS): 646,4 MH+

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,33 (d, J = 8,82 Hz, 3 H), 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,19 - 6,39 (m, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,46 - 5,76 (m, 2 H), 4,76 - 5,14 (m, 2 H), 4,05 - 4,28 (m, 2 H), 3,41 - 3,60 (m, 1 H), 3,18 - 3,30 (m, 5 H), 2,66 (m, 6 H), 1,95 - 2,28 (m, 3 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 1,57 - 1,79 (m, 1 H), 1,48 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H).

5

Los compuestos enumerados en la siguiente Tabla se prepararon como se describió previamente para el compuesto 22 partiendo del compuesto intermedio correspondiente:

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Análítica
23		26%	LC-MS (ESI POS): 649,4 MH+ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,17 - 7,40 (m, 3 H), 6,88 - 7,11 (m, 2 H), 6,21 - 6,34 (m, 1 H), 5,99 - 6,13 (m, 1 H), 5,44-5,74 (m, 2 H), 4,99 - 5,23 (m, 3 H), 4,04 - 4,34 (m, 2 H), 3,39 - 3,64 (m, 1 H), 3,06 - 3,25 (m, 3 H), 2,81-2,92 (m, 1 H), 2,70 - 2,79 (m, 1 H), 2,54 - 2,66 (m, 2 H), 2,03 - 2,29 (m, 3 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 1,64 - 1,78 (m, 1 H), 1,49 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H)
24		27%	LC-MS (ESI POS): 631,2 MH+ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,34 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,22 - 6,41 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,41 - 5,78 (m, 2 H), 4,74-5,18 (m, 2 H), 4,08 - 4,26 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 1 H), 3,42 - 3,59 (m, 1 H), 2,71 - 2,96 (m, 2 H), 2,54 - 2,69 (m, 2 H), 1,96 - 2,25 (m, 5 H), 1,80-1,93 (m, 2 H), 1,60 - 1,75 (m, 3 H), 1,49 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H)
25		31%	LC-MS (ESI POS): 645,3 MH+ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,34 (d, J=8,82 Hz, 3 H), 7,04 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,21 - 6,42 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,42 - 5,86 (m, 2 H), 4,80 - 5,12 (m, 2 H), 4,01 - 4,30 (m, 2 H), 3,41 - 3,58 (m, 1 H), 2,81 - 2,97 (m, 2 H), 2,52 - 2,74 (m, 2 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 1,90 - 2,27 (m, 6H), 1,63 - 1,78 (m, 3 H), 1,49 (m, 7 H), 0,93 (s, 3 H)
<p>Legenda * RNM s = singlete d = doblete t = triplete q = cuarteto dd = doblete de dobletes m = multiplete br = amplio ESI-POS = ionización positiva por electroaspersión LC-MS = cromatografía líquida-espectrometría de masas</p>			

10 Actividad farmacológica de los compuestos de la invención

Estudios *in vivo*

Ejemplo 6

15

Neutrofilia pulmonar inducida por lipopolisacárido (LPS)

La potencia y la duración de la acción de los compuestos descritos en la presente invención se evaluaron *in vivo* en un modelo agudo de inflamación pulmonar siguiendo un método descrito en Am. J. Respir. Crit. Cuidado Med. Vol 162. páginas1455-1461, 2000, con modificaciones menores.

20

Los ensayos se realizaron en ratas macho Sprague-Dawley (200 g).

La instilación intratraqueal de LPS dio como resultado un aumento estadísticamente significativo en la concentración de neutrófilos en BALF, una característica distintiva de la inflamación pulmonar aguda en curso.

5 Para la dosis de glucocorticoide que produce una prueba de evaluación del 75% de inhibición (dosis ED75), se administraron compuestos (0,01-1 μ moles/kg de peso corporal) por vía intratraqueal como suspensión (Tween 80 al 0,2% en NaCl al 0,9%) 1 hora antes del desafío con LPS.

10 Se realizó una curva dosis-respuesta del efecto inhibitor de los compuestos de ensayo sobre la neutrofilia pulmonar inducida por LPS y se tomó la dosis ED50 de glucocorticoide como una medida de la potencia en este bioensayo. Los valores de la dosis ED50 para algunos compuestos representativos de la presente invención estaban comprendidos entre 0,05 y 0,16 μ moles/kg de peso corporal.

15 En una segunda serie de experimentos, destinados a la evaluación de la duración de la acción, los compuestos se administraron como suspensión por vía intratraqueal, a la dosis de ED75, administrada 24 h antes de la exposición a LPS. Los compuestos más interesantes fueron activos (porcentaje de inhibición superior al 50%) cuando se administraron 24 horas antes de la estimulación con LPS.

20 Estudios *in vitro*

Ejemplo 7

Protocolo de ensayo de translocación del receptor de glucocorticoides (GR)

25 Se realizó una medición cuantitativa de la translocación nuclear de GR de los compuestos de la presente invención de acuerdo con ASSAY Drug Devel. Technol., 4 (3), 263-272, 2006, a través de un nuevo ensayo de translocación de GR basado en células en formato de complementación de fragmentos enzimáticos (EFC) desarrollado por DiscoverX (Fremont, CA).

30 En ausencia del glucocorticoide, el receptor de glucocorticoides (GR) reside en el citosol complejado con una variedad de proteínas que incluyen proteínas de choque térmico.

35 Cuando un glucocorticoide se difunde a través de la membrana celular hacia el citoplasma y se une al receptor de glucocorticoides (GR), da como resultado la liberación de las proteínas de choque térmico y la translocación al núcleo donde modula la transcripción génica.

40 El ensayo DiscoverX usa EFC de b-galactosidasa (b-gal) como un indicador de la translocación de GR en células biosensoras CHO-K1 modificadas genéticamente. El fragmento aceptor de enzima (EA) de b-gal reside en el núcleo, tal como se diseñó mediante el uso de un conjunto patentado de adiciones y modificaciones de secuencias. El pequeño fragmento donador de enzima peptídica (ED) de b-gal se fusionó directamente al extremo C-terminal de GR, y se localizó en el citoplasma en ausencia de señalización del receptor. Al unirse a un ligando de GR, el complejo se transloca al núcleo, donde la actividad de la enzima intacta se restauró por complementación y se detectó la actividad de b-gal.

45 Se mantuvieron células CHO-K1 que expresan establemente al fragmento aceptor de la enzima NLS (EA) de b-gal y fragmento donador de enzima (ED) de GR de b-gal en medio F12 (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37°C bajo una atmósfera humidificada que contiene un 5% de CO₂ y un 95% de aire. El medio contenía 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 50 U/mL de penicilina 50 μ g/mL de estreptomina y 250 μ g/mL de higromicina y 500 μ g/mL de G418 (Invitrogen).

50 Se midió la translocación de GR usando el kit de detección PathHunter que contenía reactivo permeabilizante de membrana celular y sustrato beta-gal (DiscoverX, Fremont, CA). Todos los compuestos se cribaron usando concentraciones variables que variaban de 10⁻¹¹ a 10⁻⁶ M. El ensayo se realizó en 48 pozos (10⁵ células/pozo). La incubación con compuestos cribados se realizó a 37°C durante dos horas. La detección se realizó añadiendo el regulador de detección del kit suministrado por DiscoverX e incubando a TA durante una hora. La luminiscencia se detectó usando un lector de microplacas CENTRO LB 960 (Berthold Technologies).

55 Se realizaron análisis estadísticos y determinaciones de EC50 usando el software Graphpad de Prism versión 3.0 (San Diego, CA).

60 Algunos compuestos representativos de la invención ensayados con la translocación de GR muestran una EC50 comprendida entre 3,2 nM y 207 nM.

Ejemplo 8

65 Inhibición de la producción de óxido nítrico inducida por LPS en macrófagos RAW 264.7

Se usó un modelo *in vitro* basado en la línea de células murinas macrófagicas RAW 264.7 para probar los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides de la presente invención.

5 Durante el proceso inflamatorio, se generaron grandes cantidades de óxido nítrico (NO) por las isoformas inducibles de NO sintasa (iNOS). El lipopolisacárido bacteriano (LPS) se usó comúnmente en escenarios experimentales para estimular respuestas inflamatorias en macrófagos.

10 Las células se cultivaron en un medio de cultivo (RPMI suplementado con suero de ternera fetal al 10% inactivado por calor, glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina y 0,1 mg/mL de estreptomycin) sin rojo de fenol. La estimulación celular se provocó incubando células durante 24 horas con LPS hasta concentraciones finales que varían desde 100 ng/mL. Los tratamientos con los compuestos de la invención se llevaron a cabo añadiendo dichos compuestos usando como vehículo DMSO (concentración final del 0,1%) a las concentraciones finales deseadas 15 minutos antes de la exposición a LPS. Como índice de producción de óxido nítrico, se midió la concentración de nitrito en el medio acondicionado usando la reacción colorimétrica de Griess (J. Neuroimmunol., 150, 29-36, 2004).

15 El análisis estadístico y las determinaciones de IC50 se realizaron usando el software Graphpad de Prism versión 3.0 (San Diego, CA). Los valores de IC50 probados en algunos compuestos representativos de la invención estaban comprendidos entre 12,2 y 151 nM.

20 Ejemplo 9

Protocolo de ensayo de liberación de interleuquina 8 (IL-8)

25 Para evaluar los efectos antiinflamatorios de nuevos corticosteroides inhalados, se evaluó una selección de estos compuestos para inhibir la liberación de IL-8 inducida por TNF α a partir de células de músculo liso de las vías respiratorias humanas (ASMC).

30 Las hASMC expuestas a una variedad de mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral (TNF)- α o IL-1 β) pueden experimentar cambios fenotípicos y secretar quimioquinas y citoquinas, que pueden participar o incluso perpetuar los cambios inflamatorios de la mucosa mediante la activación y el reclutamiento de células inflamatorias (Damera et al., 2009; Howarth et al., 2004; Chung, 2000; Koyama et al., 2000).

35 La evidencia actual sugiere que la secreción de quimioquinas y citoquinas inducida por mediadores inflamatorios es inhibida por glucocorticoides en hASMC y fibroblastos de pulmón (John et al., 1998; Spoelstra y col., 2002; Tobler et al., 1992). Los esteroides pueden inhibir la secreción de quimioquinas inducida por citoquinas mediante una interacción inhibitoria directa entre los receptores de glucocorticoides activados y los factores de transcripción activados, como el factor nuclear kappa B y la proteína activadora 1 que modula la expresión génica inflamatoria. Además, los glucocorticoides pueden regular la expresión de las quimioquinas al reducir la estabilidad del ARNm a través de la inducción rápida del potente inhibidor endógeno de la MAP quinasa p38, MKP-1, que es uno de los genes trans-activados por los esteroides (King et al., 2009).

40 Se adquirieron células de músculo liso de las vías respiratorias humanas primarias (ASMC) a través de LONZA (Basilea, CH) y se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino, glutamina 2 mM, 100 U de penicilina y 100 μ g/mL de estreptomycin (Invitrogen), en una atmósfera de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C.

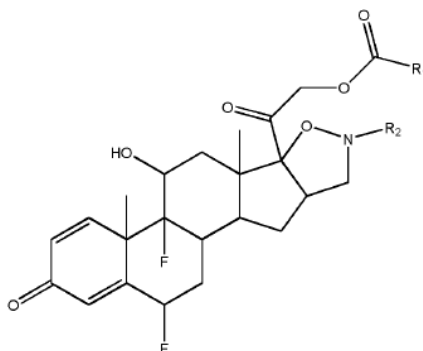
45 Se sembraron ASMC en 0,5 mL de DMEM que contenía 10% de FBS en placas de cultivo de tejidos de 48 pozos a una densidad de 10⁴ células/pozo y se cultivaron durante 24 horas a 37°C con 5% de CO₂. A continuación, se privaron de suero las células durante 18 horas antes del tratamiento con diferente concentración de LAGRA (10-12M-10-6M, concentración final de DMSO 0,1%) durante 60 minutos antes de la estimulación con TNF α (0,1 ng/mL como concentración final para ASMC). Después de 18 horas de incubación en DMEM sin suero, se analizó la liberación de IL8 en el sobrenadante usando el kit de ELISA (Invitrogen). Las potencias de los compuestos se expresaron como una concentración capaz de inhibir la mitad de liberación máxima de IL8 (50%) [IC50] en la curva dosis-respuesta obtenida después de la estimulación con TNF α .

50 Todos los valores indicados son la media \pm error estándar de la media (SEM). Las potencias de los compuestos (expresadas como la mitad de la concentración inhibitoria máxima [50%] [IC50]) se derivaron de un análisis de ajuste de curva iterativo no lineal de cuatro parámetros usando el software Prism (Graph Pad Software, San Diego, CA). El análisis estadístico, el diseño y el análisis de curvas sigmoideas se realizaron mediante el uso del software Prism (Graph Pad Software, San Diego, CA).

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

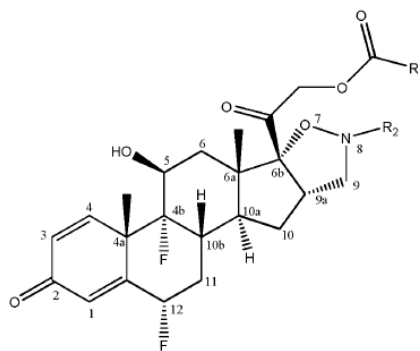
5

en la que

10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_{16}) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_{18}) lineal o ramificado, - OR_6 , arilo, arilalquilo (C_1-C_{16}), - SR_6 , - $N(R_4)(R_5)$, cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8) y heteroarilo, donde opcionalmente uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por alquilo (C_1-C_6), y en donde R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado y R_6 es alquilo (C_1-C_{16}) lineal o ramificado; R_2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

15 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los carbonos estereogénicos tienen una estereoquímica como se representa en la fórmula general (I')



(I')

20

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, etilo, quindecilo, butilo, hexilo, heptadecenilo, metoxi, metilsulfanilo, isobutilo, isopentilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, metilpropanoxi, bencilo, piridilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo y furilo; y R_2 es p-clorofenilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es:

30 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido isobutírico;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido propiónico;

35 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido hexadecanoico;

- 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido octadec-9-enoico;
- 5 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido pentanoico;
- 10 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido acético;
- 15 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido benzoico;
- 20 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster carbonato de metilo;
- 25 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster carbonato de S-metilo;
- 30 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 3-metilbutanoico;
- 35 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido piválico;
- 40 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido 2-fenilacético;
- 45 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido furan-2-carboxílico;
- 50 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido ciclopentano-carboxílico;
- 55 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido ciclopropano-carboxílico;
- 60 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido isonicotínico;
- 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster carbonato de isobutil metilo;
- 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster carbonato de hexilo;
- 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil carbamato de dimetilo;
- 50 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clorofenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil carbamato de metilo;
- 55 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido piperazin-1-carboxílico;
- 60 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-fenil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etil éster del ácido piperidin-4-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables.

- 65 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Una combinación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con uno o más ingredientes activos seleccionados de las clases de agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de la proteína quinasa activadas por mitógenos (MAP quinasa P38), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, moduladores expectorantes/mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, antagonistas de M3/agonistas beta2 (MABA) y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAP1).
- 5
7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como medicamento.
- 10
8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad respiratoria.
- 15
9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la prevención y/o tratamiento de asma y EPOC.
10. Un dispositivo que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple, un inhalador de dosis medida o un nebulizador de niebla suave.